

ANNÉE 1951

THÈSE

No 729

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Hervé ELMALEH

Né le 7 Mai 1922, à SAFI (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le

**PREMIÈRE CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN
DANS
LA TÉTANIE PARATHYRÉOPRIVE**

**Intérêt de ces notions dans la Physiopathologie
du Liquide Céphalorachidien
et dans la Pathogénie de la Tétanie**

(Travail du Laboratoire du Professeur Justin BESANÇON. Hôpital Bichat)

Président : M. Justin BESANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1951

ANNÉE 1951

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Hervé ELMALEH

Né le 7 Mai 1922, à SAFI (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le

PREMIÈRE CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN DANS LA TÉTANIE PARATHYRÉOPRIVE

Intérêt de ces notions dans la Physiopathologie
du Liquide Céphalorachidien
et dans la Pathogénie de la Tétanie

(Travail du Laboratoire du Professeur Justin BESANÇON. Hôpital Bichat)

Président : M. Justin BESANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1951

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN,

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BRINDEAU, E. BRUMPT, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBREDANNE, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

Doyen LÉON BINET.

Membre de l'Institut.

Assesseur JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS :

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN.
Carcinologie	OBERLING.
Chimie médicale	OLONOVSKI.
Cliniques chirurgicales	BROCC.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUÉNU.
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ.
Clinique de cardiologie	DONZELOT
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	FEVRE.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS.
Clinique de puériculture	LELONG.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ.
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Cliniques médicales	BÉNARD (H.).
	LAROCHE (Guy).
	HARVIER.
	LIAN.
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL.
	LÉVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER.
Clinique Rhumatologique	COSTE.
Clinique stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.

Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIÉTY.
Histologie	CHAMPY.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du travail	DÉSOLLE.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	TURPIN.

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.			
Anatomie	CORDIER.	Parasitologie co-	
	DEBEYRE	loniale :	CHABAUD.
	DELMAS.		ABOULKER
Anatomie patholo-	M ^{lle} GAUTHIER-	Pathologie chirur-	BAUMANN
	VILLARS.		GOSSET
gique	BUSSER		HUGUIER
	FASQUELLE.		LAURENCE
Bactériologie	NEVOT		LEGER
Biologie médic. .	BOURLIERE	Pathologie chirur-	OLIVIER
	ETTORI.		PADOVANI.
Biochimie médi-	JAYLE	gique	POILLEUX
	SCHAPIRA.		ROUX.
Dermato-Syphi-			RUDLER.
	DEGOS.		VERNE
ligraphie		Pathologie expér.	MERKLEN.
Histologie	BULLIARD		BERNARD
	COUJARD.		BOUDIN
	DESCLAUX.		CASTAIGNE
Hydrologie	DEBRAY.		CONTE
Hygiène	BOYER.		DECOURT.
	DEPARIS.		DOMART
Médecine légale .	DÉROBERT.	Pathologie médi-	DREYFUS (Gilbert).
	GAULTIER.		FAUVERT.
Neurochirurgie.	N...	cale	HAMBURGER.
Neurologie	DE SÈZE.		KOURILSKY.
	GRASSET		LAMY.
Obstétrique	LEPAGE		MAURIC.
	MAYER.		MILLIEZ
	MERGER		PERRAULT
	RAVINA		RAMBERT
	VARANGOT.		THIEFFRY
Ophtalmologie ...	OFFRET.		TURIAF
	DESVIGNES	Pédiatrie	LAPLANE.
Oto-rhino-laryng..	HALPHEN		MARIE (Julien).
	MADURO		LEVY.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.	Pharmacologie ..	CHEYMOL.

Physiologie	{ BARGETON. PARROT.	Psychiatrie in- fantile	MICHAUX.
Physique médic..	{ DOGNON. DJOURNO.	Stomatologie . .	CHAPUT.
Psychiatrie	{ GOUGEROT. BARUK.	Thérapeutique Agr. ch. d'ens..	BROUET.
		Urologie	KUSS.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens :

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*)
GATELIER (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (*Obstétrique*)
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent :

	MM.		MM.
Clinique chirurgi- cale	{ AMELINE. FUNCK-BRENTANO. MÈNEGAUX.	Clinique médicale	{ MOUQUIN. LENEGRE. MARCHAL.
	{ PATEL. SICARD.		{ SOULIE. DIGONNET.
	{ BOULIN. BROUET.		{ ÉCALLE. LACOMME.
	{ CACHERA DELARUE. GARCIN. HAGUENAU.		{ SUREAU.
Clinique médicale		Clinique obstétri- cale	{ RENARD.
		Clinique ophtal- mologique	{ AUBIN.
		Clinique oto-rhi- no-laryngologi- que	{ COUVELAIRE.
		Clinique urologi- que	

Secrétaire de la Faculté J. MOREL.
Secrétaire adjoint M^{lle} CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires M^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.
LE NOIR.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opi-
nions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être consi-
dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.*

A MON PERE, A MA MERE

En hommage à toute une vie de sacrifices.

A MADELEINE

A EDMOND

Qui est un exemple pour moi.

A MONSIEUR ET MADAME GIRAUDEL

Témoignage de ma sincère affection.

A THERESE ET JEAN

A TOUS MES AMIS

*Qui donnent chaque jour le meilleur
d'eux-mêmes dans la lutte pour la vie et
la santé.*

AUX MIENS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. JUSTIN-BESANÇON

Professeur de Clinique d'Hydro-Climatologie Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a accueilli dans son Service et
m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

Respectueux hommage.

• A MONSIEUR LE DOCTEUR H.-PIERRE KLOTZ

Médecin des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur
Médaille de la Résistance

*Mon maître et mon ami, qui a inspiré
cette thèse et m'a aidé de ses précieux
conseils.*

*Témoignage de mon respect fraternel
pour le médecin et pour l'homme.*

RAPPEL ANATOMIQUE

Le LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN EST RÉPARTI EN DEUX DÉPARTEMENTS.

1° *Un département central :*

canal de l'épendyme qui se renfle en plusieurs cavités : les cavités ventriculaires. Elles contiennent les plexus choroïdes.

2° *Un département périphérique :*

espaces sous-arachnoïdiens qui se condensent en plusieurs réservoirs : les lacs.

3° Les deux départements communiquent entre eux. Ainsi est établie la continuité du liquide céphalo-rachidien.

4° Le département périphérique se prolonge par les gaines vasculaires et les gaines périneurales.

DEPARTEMENT CENTRAL

Les cavités ventriculaires

a) *Les ventricules latéraux* développés au centre des hémisphères cérébraux (télencéphale). Ils sont en forme de fer à cheval à concavité antérieure englobant les noyaux gris centraux.

Ils communiquent par le trou de MONRO avec :

b) *Le troisième ventricule* impair et médian. Il est situé dans le diencéphale. L'aqueduc de SYLVIVS le met en communication avec :

c) *Le quatrième ventricule* impair et médian dont le plancher est constitué par le bulbe et la protubérance, et le plafond par le cervelet ; une invagination de la pie-mère et de la toile choroïdienne inférieure l'en sépare.

d) Lui faisant suite, le *canal de l'épendyme*. Il se renfle à son cul-de-sac terminal en *ventricule terminal de Krause* précédant le filum terminal.

Les plexus choroïdes

Ce sont des formations annexées aux ventricules cérébraux. Elles proviennent de l'invagination de la pie-mère dans :

la grande fente cérébrale de BICHAT (toile choroïdienne supérieure),

et dans la fente bulbo-cérébelleuse (toile choroïdienne inférieure).

a) LA TOILE CHOROÏDIENNE SUPÉRIEURE :

Elle affecte une forme triangulaire à base postérieure répondant à la fente de BICHAT ; ses bords latéraux sont en rapport avec les sillons choroïdiens, son sommet avec la face postérieure des piliers antérieurs du trigone entre les deux trous de MONRO par où s'engagent ces deux pointes.

Entre les deux feuillets de cette toile s'insinuent des artères choroïdiennes et les veines de GALIEN et surtout : les plexus choroïdes médians et latéraux.

— *Les plexus choroïdes médians ou du ventricule moyen* sont situés de part et d'autre de la veine de GALIEN. Ils vont de la base au sommet de la toile choroïde ; là, un cordon d'union joint leur sommet derrière le trigone ; puis chaque extrémité s'engage dans le trou de MONRO en devenant :

Les plexus choroïdes des ventricules latéraux sont contenus dans chacun des bords externes de la toile choroïdienne et longent le bord latéral externe du trigone faisant saillie

dans la corne frontale du ventricule latéral. Ils présentent à l'extrémité postérieure de la couche optique un épaississement appelé *glomus* dont le sommet est dirigé vers l'entrée de la corne occipitale du ventricule latéral correspondant. Dans la corne temporale le plexus suit une direction antéro-postérieure, il s'étale sur la corne d'AMMON, qu'il recouvre en grande partie.

La vascularisation de ces plexus est richement assurée par les branches de la choroïdienne antérieure.

b) LA TOILE CHOROÏDIENNE INFÉRIEURE OU DU QUATRIÈME VENTRICULE :

C'est une invagination pie-mérienne dans la fente cérébrale postérieure située entre la voûte du quatrième ventricule et la face inférieure du cervelet. Elle est triangulaire à base antérieure. Entre son feuillet bulbaire et la membrane tectoria :

— Les *plexus choroïdes du quatrième ventricule ou médian* sont deux cordons longitudinaux allant de l'angle postérieur de la toile à sa base ; là, ils s'infléchissent au dehors pour se continuer avec les :

— Les *plexus choroïdes latéraux* débordent les angles latéraux du quatrième ventricule pour s'étaler à la partie postérieure des neuvième, dixième et onzième paires craniennes à leur sortie du sillon collatéral du bulbe.

L'innervation de ces plexus est assurée par des fibres myéliniques parasympathiques et des fibres amyéliniques sympathiques.

DEPARTEMENT PERIPHERIQUE

Espaces sous-arachnoïdiens

Le feuillet viscéral de l'arachnoïde d'une part, les dépressions de l'encéphale de l'autre, déterminent à la surface du

cerveau une série d'anfractuosités où, normalement, circule et stagne le L.C.R.

MAGENDIE, en 1835, les appelle confluents et en décrit quatre.

KEY et RETZIUS, en 1875, les injectent de Bleu de Berlin. Ils décrivent sept citernes.

LOCKE et NAFFZIGER, en 1921, réalisent un beau moulage des espaces en les injectant d'une solution acétonique épaisse de camphre et de celloïdine et en digérant le cerveau par des solutions acides.

BIZE, en 1931, dans sa thèse, reprend cette étude par la technique de WEED : injection d'une solution concentrée de ferrocyanure de potassium et de citrate de fer ammoniacal dans la grande citerne ; puis injection intracarotidienne de formol chlorhydrique. Au contact des deux solutions on a formation de Bleu de Prusse. BIZE décrit des lacs et canaux d'une part, et des nappes d'autre part. Nous ferons de nombreux emprunts à son travail.

a) LACS ET CANAUX :

1. *Grand confluent principal*, grande citerne cérébellomédullaire.

Le liquide ventriculaire qui arrive à travers les orifices de MAGENDIE et LUSCHKA s'y déverse. Il est placé au-dessus du bulbe et au-dessous du cervelet. On lui décrit deux portions, séparées par le trou occipital :

- portion rétro-cérébelleuse : lac cérébelleux inférieur ;
- - portion rétrobulbaire répondant au lac sous-occipital (siège de la ponction sous-occipitale).

2. *Système médian de la base du crâne* : Il est constitué par la succession de trois lacs d'arrière en avant : pontique, inter-pédonculaire, chiasmatique, séparés par des cloisons transversales respectivement : bord antérieur de la protubérance, cloison pituitaire, enfin, cloison chiasmatique séparant le troisième lac, du lac calleux situé en avant du chiasma.

Prolongement antéro-latéral : le lac sylvien.

3. *Système médian supérieur ou de la convexité* : Il comporte un seul lac : le lac cérébelleux supérieur (situé au niveau

des tubercules quadrijumeaux) prolongé latéralement par les canaux circumpédonculaires et longitudinalement par le canal sagittal. L'ensemble figure une étoile à quatre branches centrée par une citerne.

Le système des laes de la convexité n'est qu'une voie accessoire en comparaison du système des laes de la base.

b) LES NAPPES :

Les nappes sont constituées par cette partie du tissu sous-arachnoïdien particulièrement mince qui revêt la surface de l'encéphale. Du fait de l'interposition de la faux du cerveau, de la tente cérébelleuse et du trou occipital, les nappes sous-arachnoïdiennes se trouvent subdivisées en quatre poches communiquant largement entre elles.

1. *Nappe cérébelleuse* : Elle communique avec les poches cérébrales par le foramen ovale de PACCHIONI ménagé entre la tente du cervelet et la gouttière basilaire de l'occipital.

Elle est alimentée surtout par le lac postérieur ou grande citerne.

2. *Nappes de la convexité hémisphérique* : Elles communiquent entre elles par l'orifice sagittal interhémisphérique limité par le bord inférieur de la faux du cerveau et le corps du sphénoïde.

Elles sont alimentées en grande partie par le lac sylvien.

3. *Nappe de la base hémisphérique* : Elle est constituée de deux portions, l'une correspond à l'étage antérieur, l'autre à l'étage moyen.

Elle est alimentée par les laes de la base et cérébelleux supérieur.

4. *Nappe interhémisphérique ou suscalleuse* : Elle est double du fait de l'interposition de la faux du cerveau.

Elle est alimentée par le canal calleux.

5. *Nappe spinale* : Elle communique avec la poche cérébelleuse par le trou occipital.

Cette conception est en accord avec celle de DANDY qui com-

pare les espaces sous-arachnoïdiens cérébraux à un arbre dont :

- le tronc serait formé par les lacs de la base,
- les branches principales par les lacs sylviens,
- le feuillage par les nappes.

La connaissance de cette disposition est intéressante. Elle permet de comprendre la localisation électorive des infections méningées à certaines régions : la base et la convexité frontale.

Elle permet d'analyser le mécanisme de certaines hydrocéphalies :

— obstructives : obstacle situé sur le trajet interventriculaire du L.C.R. ;

— communicantes : obstacles sur les voies sous-arachnoïdiennes.

COMMUNICATIONS

Les différents espaces où nous situons le L.C.R. communiquent entre eux mais de façon relativement précaire.

1. ÉTRANGLEMENTS INTERVENTRICULAIRES :

— Les trous de MONRO siègent à l'union de la portion antérieure et de la portion postérieure de la corne frontale. Ils font communiquer les ventricules latéraux avec le troisième ventricule. Ce sont des orifices fragiles et facilement obturés.

— L'aqueduc de SYLVIVS fait communiquer le troisième et le quatrième ventricule.

2. ÉTRANGLEMENTS EXTRAVENTRICULAIRES SOUS-ARACHNOÏDIENS :

— Le trou occipital.

— Le foramen ovale de PACCHIONI fait communiquer les poches cérébelleuses et cérébrales.

— L'orifice sagittal interhémisphérique.

3. ETRANGLEMENTS INTERVENTRICULO-SOUS-ARACHNOÏDIENS :

— Les *orifices de la fente cérébrale* de BICHAT au nombre de trois : un médian et deux latéraux. Leur existence est fortement contestée.

— Les *orifices du toit du quatrième ventricule* au nombre de trois également : un médian et deux latéraux.

— trou de MAGENDIE percé à l'angle inférieur de la toile choroïdienne inférieure au niveau du bec du calamus ;

— trous de LUSCHKA, orifices semi-lunaires situés aux angles latéraux du quatrième ventricule, limités en avant par le bord libre de la lingula, en arrière par l'hémisphère cérébelleux correspondant. Ils livrent passage aux plexus choroïdes latéraux du quatrième ventricule.

PROLONGEMENTS DES ESPACES SOUS-ARACHNOÏDIENS

Gaines neurales et gaines vasculaires

1. GAINES NEURALES :

Les nerfs craniens et rachidiens émergeant de la surface du cerveau ou de la moelle, sont entourés par la pie-mère qui sert d'intima aux nerfs. Par son intermédiaire, le nerf baigne dans le L.C.R.

Au niveau du trou de conjugaison, les deux racines du nerf s'accolent, la pie-mère est devenue l'intima, l'arachnoïde se réfléchit sur le nerf en l'engainant, la dure-mère se fusionne au périoste du trou de conjugaison.

Entre nerf et arachnoïde se trouve délimité un espace sous-arachnoïdien qui s'étend anatomiquement jusqu'au trou de conjugaison.

2. GAINES VASCULAIRES :

On appelle ainsi, des espaces adventitiels ou espaces de

VIRCHOW-ROBIN. Ce sont des espaces périvasculaires entourant tous les vaisseaux, artères, veines et capillaires. Quand un vaisseau gagne le névraxe, il refoule les méninges molles s'entourant d'un manchon arachnoïdien qui sépare le vaisseau du revêtement pie-mérien.

Entre ces deux feuillets la cavité sous-arachnoïdienne se prolonge sous la forme d'un espace périvasculaire qui accompagne les vaisseaux dans le tissu nerveux jusqu'à l'épanouissement des artérioles.

Cette membrane piogliale s'interposant entre circulation sanguine et tissu nerveux, suscite des polémiques nombreuses quant à son rôle dans la circulation du L.C.R.

Les gaines neurales et vasculaires posent le problème des connexions du L.C.R. avec le système lymphatique.

HYDRODYNAMIQUE DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

L'hydrodynamique du L.C.R. pose de nombreux problèmes :

- le problème de son origine ;
- le problème de son trajet ;
- le problème de ses voies de drainage, c'est-à-dire de ses rapports au système veineux et au système lymphatique.

Tous ces problèmes sont loin d'avoir trouvé une solution définitive.

Un grand nombre de faits incontestables est établi.

A côté de conceptions classiques en France, nous avons choisi de rapporter quelques expériences qui nous ont paru élégantes et démonstratives. Pour l'essentiel, elles portent sur le drainage lymphatique du L.C.R. et sont dues à l'école de SPERANSKY.

ORIGINE ET SOURCE DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

Deux mécanismes sont invoqués actuellement pour rendre compte de la source du L.C.R. :

Théorie plexuelle (CAPPELLETTI, CAVAZZANI, DANDY, PETTIT et GIRARD, GRYNFELD, MOTT).

Théorie extraplexuelle (SPINA, WEED et BECHT).

THÉORIE PLEXUELLE :

Les arguments les plus démonstratifs à l'appui de cette théorie sont d'ordre histologique.

De nombreux auteurs trouvent en effet à l'épithélium des plexus choroïdes un aspect sécrétoire.

Ils l'étudient au repos et sous l'influence de substances excito-sécrétoires telles que la pilocarpine.

Ils constatent que les modifications de l'histologie sont parallèles à un accroissement de la sécrétion du L.C.R.

Les plexus choroïdes apparaissent comme des touffes vasculaires de la pie-mère des ventricules. Ces touffes sont constituées d'une anse vasculaire logée dans un stroma conjonctif lâche et recouverte d'un épithélium à une seule assise de cellules cubiques.

Cet épithélium est bourré de granulations qui seraient les formes initiales des gouttelettes sécrétées. BIZE et BERTRAND, par le microphotogramme dans l'infrarouge, mettent en évidence l'appareil granuleux : mitochondries dont l'ensemble constitue le chondriome. Cette technique ne révèle que le squelette albuminoïde de l'appareil granuleux.

Des substances telles que la pilocarpine et la muscarine permettent à BIZE et BERTRAND l'étude de ces plexus en activité. Le cytoplasme s'est différencié en deux zones : une zone basilaire granuleuse nettement délimitée et élargie, une zone distale, claire, sans granulation à contours indécis, vésiculaires. On aperçoit de plus, le passage des granulations de la zone basilaire dans la zone vésiculaire.

L'histochimie a montré à SCHLAPFER que ces vésicules contiennent un glycoprotéide, certaines contiennent des acides gras, des lipoides et du glycogène.

D'autres expériences mettent en évidence également cette origine plexuelle du L.C.R.

WEED cathétérise l'aqueduc de SYLVIVUS ; l'écoulement du L.C.R. obtenu montre l'importance du rôle des ventricules dans la production du L.C.R.

Le rôle majeur des plexus choroïdes peut aussi être mis en évidence par leur extirpation (DANDY). Le cathétérisme ventriculaire ne ramène alors que très peu de L.C.R.

L'expérimentation réalisant une hydrocéphalie par blocage de l'aqueduc de SYLVIVUS et l'étude clinique des hydrocéphalies sont autant d'arguments de cette origine plexuelle.

Tous ces faits concourent à montrer les plexus choroïdes comme la principale source du L.C.R.

THÉORIE EXTRAPLEXUELLE :

Existe-t-il à côté de cette origine plexuelle une origine extraplexuelle ?

Cette question reste très discutée.

WEED estime qu'il existe une origine extraplexuelle ou du moins une participation des espaces périvasculaires à la formation du L.C.R.

Cette participation semble limitée, ainsi qu'en témoignent les faits apportés sur l'hydrocéphalie par DANDY et BLACKFAN d'une part, RISER et SOREL de l'autre.

RISER et SOREL cloisonnant les espaces sous-arachnoïdiens par ligature posée autour de la moelle et de ses enveloppes en D 8 n'arrivent pas à mettre en évidence une sécrétion extraplexuelle de L.C.R.

Cependant certaines expériences que nous rapporterons plus loin, semblent établir cette origine extraplexuelle.

TRAJET DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

1. COMPORTEMENT DU L.C.R. AU NIVEAU DE LA COMMUNICATION VENTRICULO-SOUS-ARACHNOÏDIENNE :

A propos des trous de MAGENDIE et de LUSCHKA, POIRIER et CHARPY écrivent dans leur traité d'Anatomie Humaine en 1921 : « Ces perforations sont artificielles comme l'ont constaté tous les auteurs qui ont pratiqué avec soin des coupes sérieées : l'épithélium épendymaire est partout continu. »

Différents auteurs ont mis en évidence cette communication par l'utilisation de substances colorées.

DANDY a démontré d'une manière physiologique que la P.S.P. injectée dans les ventricules apparaît dans le liquide spinal au bout de sept minutes. Ces expériences ont été reprises et confirmées par WEED, SALOMON et RISER.

Il existe donc une communication physiologique entre les ventricules et les espaces sous-arachnoïdiens et elle peut se faire dans les deux sens.

D'ailleurs, l'encéphalographie gazeuse par voie lombaire nous a habitués à cette manière de voir.

L'injection d'air par voie lombaire — accompagnée ou non de soustraction de liquide — permet au spécialiste de suivre la remontée de la bulle d'air dans les espaces qui contiennent le L.C.R. On peut diriger l'air introduit par voie lombaire soit vers les ventricules, soit vers les espaces sous-arachnoïdiens, soit vers les lacs basilaires en variant les positions du malade.

La pneumoencéphalographie par voie lombaire se révèle une méthode d'exploration précieuse qui ne connaîtrait pas les contre indications de la ponction lombaire quand elle ne s'accompagne pas de soustraction de liquide

2. ETUDE DE LA CIRCULATION DU L.C.R. :

Elle a été faite dans des circonstances exceptionnelles chez l'homme, par CESTAN, RISER et LABORDE qui concluent :

« A l'état physiologique, alors que la pression du L.C.R. n'est pas perturbée, le liquide ventriculaire passe lentement dans la fosse cérébellomédullaire et dans les lacs de la base qui jouent le rôle de véritables réservoirs ; de là le liquide passe en petites quantités dans la cavité spinale et dans les espaces sous-arachnoïdiens de la convexité, plus particulièrement dans ceux qui entourent et limitent les grandes scissures. »

3. COMPORTEMENT DU L.C.R. AU NIVEAU DES GAINES PÉRIVASCULAIRES :

Ces espaces joueraient un rôle considérable dans le métabolisme et la nutrition du tissu nerveux, mais surtout ils occuperaient une place importante dans la circulation du L.C.R.

WEED les avait injectés par sa technique au Bleu de Prusse, mais les injections de solution ferrique étaient faites sous une certaine pression (56 mm./Hg.).

Dans un second travail, sous le triple contrôle des pressions artérielle, veineuse et rachidienne, ces espaces n'ont pas été injectés. Pour WEED, à l'état normal il ne saurait y avoir de courant des espaces sous-arachnoïdiens vers le parenchyme nerveux.

Dans le cas précis où il combine à l'injection sous-arachnoïdienne de solution ferrique, l'injection intraveineuse — cette fois — d'une solution salée très hypertonique. WEED injecte les espaces périvasculaires jusqu'aux espaces précapillaires ; dans quelques cas, la coloration serait retrouvée autour des cellules nerveuses.

Sous l'influence des solutions hypertoniques intraveineuses, les espaces périvasculaires s'ouvrent à la pénétration du L.C.R., on a un courant allant des espaces sous-arachnoïdiens aux centres nerveux. Ces faits semblent gros de conséquences thérapeutiques.

4. COMPORTEMENT DU L.C.R. AU NIVEAU DES GAINES PÉRINEURALES :

KEY et RETZIUS l'ont étudié sur le cadavre.

SICARD et CESTAN chez l'animal in vivo au moyen d'encre de Chine injectée dans le L.C.R., voient les particules d'encre ne pas dépasser le nerf de conjugaison.

WEED, au moyen de la solution ferrique ammoniacale, retrouve un précipité de Bleu de Prusse dans les nerfs périphériques. Il semble donc que les espaces sous-arachnoïdiens se continuent avec les gaines périphériques des nerfs. Si, au niveau des nerfs rachidiens les résultats sont discordants, l'accord est fait sur trois paires craniennes au moins : olfactif, optique et auditif.

FRAZIER et PEET, au moyen de colorants solubles, retrouvent le colorant dans le tronc nerveux puis dans les tissus intra-orbitaires et de la muqueuse nasale, puis dans les troncs lymphatiques du nasopharynx, enfin dans les lymphatiques parotidiens et même cervicaux.

WEED confirme ces résultats au moyen de sa solution.

Ces résultats sont superposables à ceux de la clinique qui montrent la possibilité d'écoulement nasal du L.C.R. au cours de syndromes d'hypertension intracrânienne.

5. COMPORTEMENT DU L.C.R. AU NIVEAU DU CANAL DE L'ÉPENDYME :

SPERANSKY et OULIANOV étudient le mouvement du L.C.R. dans le canal épendymaire.

Après ligature des carotides et des vertébrales, ils pratiquent une décérébration du chien. Au niveau du quatrième ventricule, ils instillent de l'encre et maintiennent l'animal en vie pendant plusieurs heures. En fin d'expérience, ils retrouvent des particules d'encre dans la portion caudale du canal.

Le L.C.R. dans le canal de l'épendyme circule en direction de la région caudale.

Ces résultats ne sont pas admis par tous les auteurs. Pour KRAMER, la circulation du L.C.R. se fait vers le système ventriculaire cérébral. D'autres auteurs trouvent le canal central oblitéré.

Il semble que, lorsque le canal est perméable, il soit facile de créer des courants artificiels.

6. COMPORTEMENT DU L.C.R. AU NIVEAU DE L'ESPACE SOUS-ARACHNOÏDIEN RACHIDIEN :

Pour SPERANSKY et GALKINE, l'écoulement se fait en direction du cerveau, l'encre introduite dans la portion caudale peut être retrouvée dans les citernes de la base.

Ce mouvement se fait en plusieurs heures chez l'animal endormi.

LES VOIES DE DRAINAGE DU L.C.R.

La résorption du C.C.R. doit être continue et proportionnelle à la production, sinon on assiste à la production d'une hydrocéphalie.

Les techniques utilisées pour explorer ces voies de drainage s'adressent au devenir de substances identifiables injectées dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Elles prouvent l'existence :

— d'un drainage par voie veineuse ;

— d'un drainage par voie lymphatique.

1. DRAINAGE DU L.C.R. PAR VOIE VEINEUSE :

Le salicylate de soude injecté dans le L.C.R. est retrouvé au bout de cinq à dix minutes dans les veines jugulaires (DANDY et DIXON).

Après QUINCKE, KEY et RETZIUS, WEED reprend la question avec sa technique au Bleu de Prusse, fixant au bout de deux à quatre heures la totalité du cerveau dans un fixateur acide. Dans les conditions normales de pression, le réactif imprègne les parois du sinus veineux, surtout du sinus longitudinal supérieur. Les espaces périvasculaires ne sont pas injectés, les capillaires veineux ne contiennent pas trace de colorant.

La résorption veineuse est incontestable et semble se faire surtout par voie sinusale.

Il reste à établir le mécanisme et le niveau de cette résorption veineuse.

a) MÉCANISME DE LA RÉSORPTION :

— *Rôle des villosités arachnoïdiennes* : WEED reprend son expérience d'injection de solution ferrique. Si la fixation du cerveau a lieu peu de temps après l'injection, seuls, les espaces sous-arachnoïdiens contiennent du Bleu de Prusse. Un peu plus tard, les villosités arachnoïdiennes sont colorées à leur tour. Plus tard encore, on trouve le colorant dans les sinus veineux.

Ces villosités résultent d'une hernie de l'arachnoïde refoulant la dure-mère en regard d'un sinus veineux. Elles constituent un stade jeune des granulations de PACCHIONI.

Au niveau de la villosité le sang n'est séparé du L.C.R. que par les cellules de l'endothélium du sinus veineux et la couche mésothéliale de l'arachnoïde.

Pour certains auteurs, le mécanisme du passage serait une filtration depuis un niveau de haute pression, l'espace sous-arachnoïdien, vers un niveau de basse pression, le sinus veineux.

— *Rôle des capillaires dans la résorption* : DANDY essaie de mettre en évidence le rôle des capillaires. Il sépare les hémisphères cérébraux d'un chien de leurs attaches au sinus, ce

qui élimine toute possibilité de communication entre l'espace sous-arachnoïdien et le sinus veineux par l'intermédiaire des villosités. Il sacrifie l'animal six mois après, et ne trouve aucune augmentation du volume des ventricules ni la moindre trace d'accumulation du L.C.R. à la surface du cerveau.

Pour lui, la résorption résulterait d'un mécanisme capillaire diffus.

Cette interprétation est discutée.

b) TOPOGRAPHIE DE LA RÉSORPTION VEINEUSE :

La résorption est surtout le fait des nappes hémisphériques. Leur suppression par cloisonnement des lacs de la base au cours d'hydrocéphalie de type communicant diminue considérablement la résorption du L.C.R. (DANDY).

Le lac spinal résorbe peu.

Le lac cérébelleux également.

Les ventricules dans les conditions normales ne jouent aucun rôle. Cependant, sous l'influence de solutions hypertoniques intraveineuses, la résorption devient possible ; elle légitime le traitement du syndrome d'hypertension ventriculaire — même s'il relève d'un blocage — par les injections hypertoniques intraveineuses.

2. DRAINAGE DU L.C.R. PAR VOIE LYMPHATIQUE :

Si l'accord est réalisé sur l'existence d'une voie lymphatique de drainage du L.C.R., les discordances surgissent quand il s'agit d'en évaluer l'importance.

Nous avons vu que FRAZIER et PEET injectaient à partir des ventricules les espaces périneuraux des nerfs craniens (olfactif et optique) et de là, les tissus intraorbitaires et de la muqueuse nasale. Ils retrouvent le colorant dans les troncs lymphatiques du nasopharynx, quelquefois aussi dans le canal thoracique.

WEED retrouve ces résultats par sa technique, mais deux critiques peuvent lui être adressées :

On peut lui reprocher d'utiliser une solution qui diffuse dans les tissus environnant le lieu d'injection.

— La section transversale de la moelle telle qu'il la pratique ouvre les vaisseaux médullaires, et l'on court le risque de pousser l'injection dans la circulation sanguine.

SPERANSKY et ses collaborateurs ont repris ces expériences et ont apporté une étude de valeur des connexions entre les espaces sous-arachnoïdiens et le système lymphatique.

SPERANSKY et PIGALEV ont cherché à voir si les espaces sous-arachnoïdiens rachidiens isolés des voies de drainage cérébrales, ne développeraient pas leurs propres voies de drainage en rendant ainsi l'étude plus accessible.

Ils réalisent le compartimentage des espaces sous-arachnoïdiens dans une expérience à long terme :

Ils insèrent une bandelette musculaire sous la dure-mère autour de la jonction bulbo-médullaire. Au bout de quelque temps, il se produit une symphyse entre les enveloppes qui assure une séparation complète entre espaces rachidiens et espaces cérébraux, comme en témoignent les injections colorées.

Ils obtiennent les résultats suivants :

— L'encre injectée dans les espaces sous-arachnoïdiens rachidiens isolés est retrouvée dans les lymphatiques situés à la face externe de la dure-mère, objectivant ainsi les voies propres de drainage de ces espaces.

— Si la canule à injection s'égare dans l'espace sous-dural, l'encre s'étale en croûte à la surface de l'arachnoïde, sans aller plus loin. On aperçoit la différence de comportement entre « le feuillet pariétal » de l'arachnoïde et « le feuillet viscéral » qui conduit le colorant au réseau lymphatique dure-mérien.

— Dans certains cas, les auteurs injectent en outre les lymphatiques de la paroi dorsale de l'animal.

SPERANSKY et NIKITINE mettent en évidence l'étape intermédiaire franchie par le colorant avant d'arriver aux lymphatiques dure-mériens ; ils montrent le rôle du ligament dentelé.

Ils créent une symphyse des méninges autour d'une boucle de fil au niveau d'un hémisphère cérébral ; puis ils injectent à travers le compartiment symphysé, en pleine substance cérébrale, quelques gouttes d'une solution de Bleu trypan. Cette injection entraîne la mort des animaux vers la trentième heure. La dissection montre que :

— Le colorant est retrouvé dans les citernes et les sulci de l'hémisphère en cause et aussi de l'autre hémisphère, mais en quantité moindre.

— L'arachnoïde est colorée jusqu'au niveau de la moelle cervicale.

Mais surtout :

— Le ligament dentelé est intensément coloré sur toute sa hauteur et au niveau de ses insertions à la face interne de la dure-mère. Faisant suite au ligament dentelé, mais à la face externe de la dure-mère, les lymphatiques ont également pris le colorant.

L'injection du ligament dentelé apparaît comme l'étape intermédiaire à l'injection des lymphatiques dure-mériens.

Avec EFIMOV, SPERANSKY a étudié l'influence de l'accroissement de pression intrathécale (lié à la survenue d'une crise d'épilepsie) sur l'injection des voies lymphatiques de drainage du L.C.R.

Dans deux expériences parallèles, ils injectent par voie sous-occipitale, une encre non épileptogène (encre de Chine) à un chien témoin, une encre épileptogène à un chien qui meurt dans une crise d'épilepsie. Le témoin est sacrifié au même moment.

— *Chez le chien témoin* ils aperçoivent à peine un commencement de passage de l'encre hors des espaces médullaires.

— *Chez l'autre chien* la crise d'épilepsie intensifie le drainage de l'encre par le système lymphatique au point que l'encre apparaît aux nasaux du chien et en exsude. A la dissection, l'encre a pénétré dans :

— Les espaces périvasculaires médullaires.

— Les ventricules cérébraux et le canal de l'épendyme.

— Les espaces périneuraux et endoneuraux des ganglions cérébro-spinaux et des nerfs au delà des ganglions.

— Les espaces périneuraux de la queue de cheval.

Toutes ces constatations sont liées à l'accroissement de la pression du L.C.R.

Elles soulignent la valeur de cette méthode pour injecter les connexions entre le L.C.R. et le système lymphatique.

SPERANSKY et GALKYNE trouvent que les différentes structures lymphatiques de l'organisme s'injectent d'autant mieux à partir des espaces sous-arachnoïdiens qu'elles sont plus proches du lieu d'injection.

Ils injectent à volonté les différents lymphatiques segmentaires.

Ils retrouvent que l'injection du réseau lymphatique nasal est l'intermédiaire nécessaire de l'injection de l'appareil lymphatique du cou.

Ils prouvent que l'intensité de résorption n'est pas la même aux différents niveaux des espaces sous-arachnoïdiens rachidiens.

Ces faits prouvent qu'il existe des connexions anatomiquement définies entre les espaces sous-arachnoïdiens et le système lymphatique. Ces connexions existent à la fois à travers le réseau lymphatique nasal et à travers des troncs lymphatiques spéciaux probablement segmentaires.

IMPORTANCE DU DRAINAGE PAR LES LYMPHATIQUES PÉRIOLFACTIFS

SPERANSKY et GALKYNE ont cherché comment retentit l'interruption de ces voies de drainages sur les connexions précédemment définies.

Ils font une séparation entre la dure-mère et la lame criblée avec section des filets olfactifs. Trois semaines après l'opération les trous de la lame criblée sont obturés par du tissu conjonctif. Ils amputent ainsi les espaces sous-arachnoïdiens de cette voie de drainage.

Les conséquences de cette obstruction sont le développement des voies de drainages propres aux espaces sous-arachnoïdiens rachidiens. Cette opération retentit sur les espaces sous-arachnoïdiens rachidiens, de la même façon que leur isolement des espaces cérébraux dans la première expérience rapportée.

— L'injection d'encre dans la partie caudale des espaces sous-arachnoïdiens, donne une image complète du passage de l'encre dans les lymphatiques de la cavité abdominale : injection des ganglions mésentériques jusqu'à l'intestin et du système lymphatique du pancréas.

En conclusion, l'excrétion du L.C.R. par le réseau lymphatique de la cavité nasale est considérable. La circulation vers les lacs de la base serait conditionnée par cette résorption.

SCHEMA GENERAL DE LA CIRCULATION DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

CATHELIN et MOTT avaient tracé de la circulation du L.C.R. le schéma suivant :

— Sécrétion ventriculaire d'origine plexuelle.

— Circulation ventriculaire et sous-arachnoïdienne vers les lacs de la base et le lac spinal.

— Résorption au niveau des espaces périvasculaires et retour par cette voie à la circulation générale.

CATHELIN écrit :

« Nous pensons que cette communication se fait au niveau
« de la moelle par l'intermédiaire des gaines périvasculaires,
« car, si ces gaines ouvertes dans le L.C.R., étaient fermées
« du côté central, on ne comprendrait pas l'origine du liquide
« qu'elles contiennent. »

Une tout autre théorie de la circulation du L.C.R. a été soutenue par VON MONAKOV et ses élèves :

A partir du sang qui leur arrive par l'artère choroïdienne,
« les plexus choroïdes des hémisphères élaborent à partir de
« ces matériaux le L.C.R. dont la sécrétion est sans doute sous
« la dépendance régulatrice du cortex (richesse en fibres sym-
« pathiques amyéliniques...). Le liquide ventriculaire pénètre
« dans les gaines ventriculaires, probablement par les pores
« qui se trouvent entre les cellules épendymaires et sous-
« épendymaires et se répand dans toutes les directions à tra-
« vers les fentes conductrices du L.C.R., arrivant finalement
« en contact intime, au moyen du réseau névroglie, avec les
« éléments du cortex.

« Il leur apporte tous les matériaux nutritifs nécessaires à
« leur fonctionnement, matériaux que ni le sang ni la lymphe
« de la circulation ne sont capables de leur fournir.

« Les produits de déchet du métabolisme cellulaire se ras-
« sembleraient probablement à la partie dorsale ou périphé-
« rique des cellules corticales et s'écouleraient des espaces

« péri-cellulaires dans les espaces périvasculaires de His qui
« ne sont pas préformés histologiquement et qui se terminent,
« comme on sait, dans les espaces sous-arachnoïdiens.

« Ce liquide passerait ensuite de là, dans le plexus veineux,
« dans les sinus, dans les granulations de PACCHIONI, s'écou-
« lant en partie dans les espaces sous-arachnoïdiens, il se
« rassemblerait dans les confluent sous-arachnoïdiens ou
« citernes pour arriver finalement au cercle lombaire et être
« repris en dernier lieu, par le système veineux. »

Cette théorie a deux points faibles :

— Elle nie la perméabilité des trous de MAGENDIE et de LUSCHKA.

— Elle nie l'unicité des liquides ventriculaire et sous-arachnoïdien, spécialisant le premier dans un rôle de nutrition, le second dans un rôle de voirie.

Nous avons déjà vu les démonstrations de l'existence d'une communication ventriculo-sous-arachnoïdienne.

Il ne semble pas que les différences de composition chimique entre liquide ventriculaire et liquide sous-arachnoïdien, puissent être considérées comme une preuve de leur indépendance.

Mais cette conception a le très grand mérite d'attirer l'attention sur le trajet transparenchymateux du L.C.R. Nous signalerons à ce propos une très intéressante expérience de SPERANSKY, reprenant les travaux de REMLINGER et BAILLY sur la pathogénie de la rage.

SPERANSKY inocule du virus fixe en un point du cortex. Dans la période initiale, le virus disparaît du point d'inoculation. Huit jours après, il y est retrouvé en même temps que dans les glandes salivaires et lacrymales.

Le virus serait entraîné passivement par le courant vers la base, puis secondairement, il envahit, à travers les espaces périvasculaires, la partie antérieure du cerveau, en même temps que les nerfs périphériques, aboutissant aux glandes salivaires et lacrymales ; une grande partie des espaces périvasculaires s'ouvre en effet à la base du cerveau.

Ainsi, à côté du courant qui existe normalement vers la base du cerveau, en provenance surtout des ventricules, il peut exister, sous certaines conditions, un courant transparenchymateux à travers les gaines périvasculaires.

Le sens du courant dans les espaces périvasculaires est lié aux conditions. Ce courant peut barrer l'accès des espaces périvasculaires au virus fixe (c'est le cas où l'on inocule le cerveau avec de très faibles quantités de virus).

Certaines conditions physiologiques peuvent modifier le sens du courant : crise d'épilepsie, travail musculaire intense, altération du rythme et de l'ampleur des mouvements respiratoires.

Ces mêmes conditions influent sur la circulation du L.C.R. dans les gaines périneurales. Pour l'essentiel, le sens de la circulation est réglé par la pression du L.C.R.; en effet, les espaces périneuraux ne possèdent pas de valves.

Ces espaces étendent considérablement le territoire de circulation du L.C.R.

En résumé, l'on peut dire que le sens de la circulation est réglé par la résorption veineuse et lymphatique et se fait vers la base du cerveau.

On peut imaginer un courant né dans les ventricules et se dirigeant vers la grande citerne. Des espaces sous-arachnoïdiens rachidiens, un courant se dirige également vers la base du cerveau.

La résorption par les villosités et la capillarité entraînent une partie du liquide vers les villosités des nappes hémisphériques.

La résorption par les lymphatiques segmentaires, la pesanteur, les forces liées aux mouvements, à la respiration et à la circulation, contribuent à créer des remous dans ces « eaux dormantes » que constitue le L.C.R.

ETUDE DE LA PRESSION DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

L'étude de la pression du L.C.R. confirme ce que nous savons de la circulation du L.C.R. Une circulation active du L.C.R. ne pourrait se concevoir que s'il existait des différences de pression importantes entre deux points, rendant compte de la circulation entre ces deux points.

Or, chez le sujet assis, la pression ventriculaire est légèrement inférieure à la pression atmosphérique, alors que la pression cisternale lui est sensiblement égale. Il est difficile d'imaginer l'existence d'un courant important entre la région ventriculaire et la grande citerne.

Dans la région lombaire, la pression est de 25 cm. d'eau, elle est due à la pesanteur. En effet, chez le sujet étendu, les différentes pressions tendent à s'égaliser : la pression ventriculaire devient faiblement positive, celle de la fosse cérébelleuse atteint 7 à 10 cm. d'eau, celle de la région lombaire tombe à 15 cm. d'eau.

RAPPORTS DU L.C.R. ET DE LA PRESSION VEINEUSE :

L'hypertension veineuse entraîne une augmentation de volume du cerveau, du fait de l'engorgement du sinus et des capillaires. Le volume laissé au L.C.R. est diminué dans les mêmes proportions. Ces raisons mécaniques rendent assez bien compte de l'hypertension du L.C.R.

Les rapports entre la pression du L.C.R. et la pression veineuse sont mis en évidence par la manœuvre de QUECKENSTEDT-STOOKEY.

L'injection intra-veineuse de solutions hypotoniques élève la pression du L.C.R. L'injection de solutions hypertoniques provoque une chute importante, pouvant atteindre le zéro.

INFLUENCE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE :

La pression artérielle n'influence la tension du L.C.R. qu'au cours des paroxysmes tensionnels.

ACTION DE CERTAINS AGENTS PHARMACO-DYNAMIQUES :

L'adrénaline détermine une brève hypotension suivie d'hypertension réactionnelle.

La post-hypophyse donne des résultats semblables, liés semble-t-il à l'hypertension veineuse.

Le nitrite d'amyle déclenche une hypertension importante par hypertension veineuse et vasodilatation cérébrale; de

même, mais plus faiblement, la morphine, l'acétylcholine et la théobromine.

L'histamine entraîne une chute simultanée des trois pressions : artérielle, veineuse, rachidienne.

La pilocarpine, la yohimbine, l'atropine et la caféine provoquent une hypotension plus ou moins nette.

INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF :

L'excitation du sympathique cervical, entraîne une chute discrète de pression du L.C.R. par vasoconstriction cérébrale. D'autres auteurs considèrent qu'elle est hypertensive, l'effet vagal secondaire entraînant une hypertension veineuse.

L'excitation des sinus carotidiens, bien que déterminant une hypertension veineuse, entraîne une chute de la tension crânienne (LÆPER, LEMAIRE, MERKLEN).

L'excitation du pneumogastrique détermine une hyperpression veineuse qui entraîne l'hypertension rachidienne.

ETUDE BIOCHIMIQUE DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

COMPARAISON DU L.C.R. NORMAL ET DU PLASMA SANGUIN

(d'après MERITT et FREMONT-SMITH)

	L.C.R.	Plasma
Poids spécifique	1,0074	1,025
Teneur en eau (g. par 100 g.)	99	91,3
pH	7,32	7,32
Δ	—0,56	—0,56
ClNa (mg. p. 100 cm ³)	726	594
P. inorganique	1,5	4
Na	324	316
K	15	22
Ca	5	10
Mg	3	2
Protéines totales		7.000
Liquide lombaire	25	
Liquide des citernes	15	
Liquide ventriculaire	8	
Albumine	20	4.430
Globuline	4	2.570
Azote non protéique	19	27
Azote uréique mg. p. 100 cm ³	14,2	14,8
Azote des aminoacides	1,5	3,7
Acide urique	0,7	4
Substances réductrices (en glucose)	65	98

STRUCTURE IONIQUE COMPARÉE DU L.C.R. ET DU PLASMA
EN MILLIÉQUIVALENTS (MEQ.) ET EN MILLIOSMOLES (MOS.M.)

	L.C.R.	Plasma		L.C.R.	Plasma
Cl	126	103	Na	147	142
CO ₃ H	24	27	K	4	5
P.	1	2	Ca	2,5	5
	0,55	1,1		1,2	2,5
Am. Ac.	2	6	Mg	3,5	3
				1,75	1,5
Anions	—	—	Cations	—	—
totaux	153	138	totaux	157	155

Les cases qui contiennent deux chiffres portent dans l'angle supéro-gauche le chiffre de milliéquivalents, dans l'angle inféro-droit le chiffre de milliosmoles. Dans les autres, le chiffre est le même pour les meq. et les mosM.

L'abaissement du point cryoscopique est le même pour le sang et le L.C.R. Il est égal à 0°56.

Cet abaissement correspond à un nombre de 310 mosM.

ETUDE BIOCHIMIQUE DU L.C.R.

L'étude bio-chimique comprend deux parties :

1° Remarques sur les taux des différents constituants du L.C.R. comparés à ceux du plasma.

2° Hypothèses sur le mode de formation du L.C.R.

I. — Remarques sur les taux des différents constituants du L.C.R. comparés à ceux du plasma

PROTÉINES :

En premier lieu, le L.C.R. apparaît aussi dépourvu de protéine qu'il est possible à un liquide organique. Il en contient environ 400 fois moins que le plasma. Sa constitution est assez proche de celle de l'humeur aqueuse et de la vitrée.

L'albuminorachie a un grand intérêt séméiologique. On l'apprécie en clinique par la méthode de SICARD et CANTALOUBE. On peut la déterminer également par néphélométrie ou d'une manière plus précise, par un dosage pondéral.

Valeur séméiologique :

L'élévation des protéines au-dessus de 40 g. par 1.000 est considérée comme le témoin d'un processus inflammatoire ou d'un blocage des espaces sous-arachnoïdiens.

L'URÉE :

L'urée et la créatinine diffusent parfaitement entre sang et L.C.R. Il n'en est pas de même de l'acide urique ; pour expliquer ce fait on dit que l'urée est une substance de déchet qui diffuse dans tout l'organisme alors que l'acide urique est un métabolite en évolution.

L'urée se dose habituellement sur le sang total et non sur le plasma. L'urée dans le L.C.R. peut paraître forte, comparée à l'urée sanguine ; on peut corriger ce chiffre compte tenu du fait que la teneur en eau du sang total est de 80 % alors que celle du L.C.R. est de 98,5 %.

L'urée du L.C.R. croît quand l'azotémie augmente.

GLUCOSE :

La glycorachie représente 60 à 70 % du sucre plasmatique. Il semble que la glycorachie soit légèrement plus élevée dans les ventricules que dans la grande citerne et dans le cul-de-sac lombaire. Ces variations de la glycorachie évoquent l'idée d'une glycolyse.

On considère qu'il existe un équilibre dynamique entre l'apport du sucre et sa consommation locale. La lenteur de renouvellement du L.C.R. rend compte de la dénivellation des teneurs en sucre.

Glycémie et glycorachie évoluent parallèlement. L'hyperglycémie alimentaire ou adrénalinique s'accompagne d'une hyperglycorachie, de même d'ailleurs que l'hyperglycémie diabétique.

L'hypoglycémie provoquée ou pathologique est suivie d'une hypoglycorachie. Dans tous les cas il existe un décalage dans le temps et dans le taux atteint par le glucose dans les deux milieux.

Valeur séméiologique :

Mais le glucose du L.C.R. peut être glycolysé par un phénomène diastasique qui n'intervient pas dans le sang et qui est lié aux polynucléaires ou aux microorganismes. L'abaissement de la glycorachie non accompagné d'hypoglycémie, est un des signes les plus constants de méningite septique, surtout à méningocoque.

L'hyperglycorachie de l'encéphalite épidémique est le seul fait de l'hyperglycémie (POLONOVSKI et DUHOT).

ELÉMENTS MINÉRAUX :

Le potassium et le magnésium sont à des taux à peu près égaux dans le plasma et dans le L.C.R.

Le calcium a dans le L.C.R. la moitié de sa valeur plasmatique. On considère très généralement que la calcirachie représente la fraction diffusible du Ca.

En effet, le calcium circulant serait constitué de trois fractions :

La première est non ultrafiltrable ; elle est de 5.5 mg., soit un peu plus de la moitié.

Le reste : 4.5 mg., est composé de 4 mg. de calcium libre et ionisé et de 0.5 mg. sous forme de citrate.

On admet généralement que c'est le calcium ionisé qui subit les variations physiopathologiques. Ce calcium ionisé est évalué en fonction du calcium protéique par application de la formule empirique de MAC LEAN et HASTINGS.

$$\frac{[\text{Ca}^{++}] \quad [\text{Protéines} \text{ ---}]}{[\text{Protéinate de Ca}]} = 10 - 2,22 \mp 0,07$$

Le sodium du L.C.R. est à peu près équivalent au Na plasmatique.

Le chlore au contraire, est nettement plus élevé. Dans le sang normal, quand pour une raison quelconque le taux de CO_3H baisse, la chlorémie croît. Or la concentration de l'ion CO_3H est liée aux propriétés de l'hémoglobine et aux échanges entre globules et plasma.

Le L.C.R. ne recélant pas de globules, et de plus étant pauvre en protéines, on conçoit que sa teneur en bicarbonate soit inférieure à celle du sang, ce qui, par compensation, entraîne l'augmentation du chlore (JAYLE).

Le tableau de structure ionique montre clairement que l'excès d'ion Na sur l'ion Cl dans le sang est de 39 meq. Ces 39 meq. de Na liés à CO_3H , à P, à SO_4 , à des acides organiques, constituent la réserve alcaline.

Dans le L.C.R., cette réserve n'est constituée que par 21 mq. de Na, soit environ la moitié. Ces 21 mq. entrent également dans des combinaisons avec CO_3H en quantité nettement plus faible que dans le sang.

Le système tampon du L.C.R. est donc beaucoup plus faible que celui du plasma.

Valeur sémiologique :

L'abaissement des chlorures dans le L.C.R. est souvent considéré comme le signe d'une atteinte méningée sévère. En fait, la concentration du chlore dans le L.C.R. est fonction croissante de la chlorémie et de la différence des teneurs en protéines du sang et du L.C.R.

Dans les affections méningées chroniques, avec hyperalbuminose rachidienne, dénutrition (hypoprotidémie), vomissements (hypochlorémie), on peut voir le taux de chlore du L.C.R. s'effondrer au-dessous de 7 g. p. 1.000 en NaCl. C'est le cas de la méningite tuberculeuse.

II. — Hypothèses sur le mode de formation du L.C.R.

Nous envisagerons successivement trois hypothèses :

- a) Le L.C.R. est un produit d'ultrafiltration.
- b) Le L.C.R. est un produit de diffusion.
- c) Le L.C.R. est un produit de sécrétion.

a) LE L.C.R. EST-IL UN ULTRAFILTRAT ?

On a voulu rendre compte de l'inégale répartition des éléments de part et d'autre des plexus choroïdes par des théories physiques.

Le L.C.R. serait un ultrafiltrat, à travers les capillaires des plexus choroïdes, du plasma.

Cette théorie est suggérée par l'absence d'albumine dans le L.C.R. Elle rend compte d'un taux de chlore rachidien supérieur au chlore plasmatique : dans un équilibre de DONNAN l'ion non diffusible (ici les protéines) semble repousser de l'autre côté de la membrane l'ion cristalloïde de même signe (ici l'ion chlore). Cette notion établit une liaison importante, entre chlore et albumine, dans les deux milieux.

Si le L.C.R. était un ultrafiltrat, sa teneur en chlore serait de 3,9 au lieu de 4,3 à 4,4 g. p. 1.000.

A cela AMBARD et TRAUTMAN répondent que le chiffre du chlore ultrafiltré est fonction des conditions d'agitation ou de repos dans lesquelles on pratique l'ultrafiltration.

Le renouvellement des molécules protéiques au contact de la membrane, permet d'épuiser de leurs chlorures les couches d'eau pérिमoléculaires les plus éloignées de la molécule protéique ; ces couches sont d'ailleurs les plus riches en chlorures. Ces conditions d'ultrafiltration dynamique se rapprochent davantage des conditions physiologiques et permettent dans l'ultrafiltrat un chiffre de chlorures plus proche de sa valeur dans le L.C.R.

Mais il serait artificiel de n'appliquer la loi de DONNAN qu'aux seuls ions Cl et Na et on ne peut vraiment pas considérer que la structure ionique du L.C.R. est conforme dans son ensemble aux équations de DONNAN.

Un écueil supplémentaire provient des divergences constatées pour ces substances diffusibles non ionisées telles que les composés N.N.P. et le glucose qui devrait être à peu près au même taux dans les deux milieux.

b) LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN EST-IL UN PRODUIT DE DIFFUSION ?

Pour DERRIEN la loi de diffusion des gaz de GRAHAM s'appli-

que au passage des particules diffusibles à travers la membrane choroïdienne et on a :

$$\frac{C}{\text{L.C.R.}} = K \frac{S}{\sqrt{I}} \quad \text{où}$$

- C est la concentration rachidienne d'une substance diffusible.
- S est la concentration plasmatique de cette même substance.
- I est la concentration de sa solution isotonique.
- K est la constante hémoméningée environ 3,6.

En dehors du sel et du sucre (dont I est connu) cette loi est sans grand intérêt. Pour les autres composants du L.C.R., il faut introduire les notions nouvelles que DERRIEN et son école ont défendues.

Dans la forme que nous avons donnée, la loi de DERRIEN ne tient pas compte des taux de protides du L.C.R. et du plasma. En définitive, la concentration d'une substance dans le L.C.R. semble ne dépendre que de sa concentration dans le plasma. C'est une interprétation un peu mécanique ; ce n'est pas toujours aussi simple.

On s'accorde généralement à reconnaître que ni la loi de DONNAN ni celle de DERRIEN ne rendent compte des différences de constitution organique et minérale des deux milieux.

L'accord se fait en général sur une troisième théorie : la théorie sécrétoire.

c) THÉORIE SÉCRÉTOIRE :

Les deux conceptions précédentes considèrent les plexus choroïdes comme une membrane morte, qui serait traversée par les différentes substances sans intervenir activement dans leur transfert.

Du point de vue thermodynamique, la différence minimale de pression entre sang et L.C.R. comparée à la vitesse des échanges ne rend compte que de 1/30 de l'énergie nécessaire à la genèse de ce liquide.

On suppose que ce complément d'énergie est fourni par l'acti-

tivité des cellules du plexus choroïde (processus d'oxydation cellulaire) qui jouent ainsi un rôle de premier plan dans la composition du L.C.R.

Il est admissible que certaines substances soient filtrées alors que d'autres sont activement sécrétées. Le choix opéré par les cellules plexuelles entre les différentes substances qui leur arrivent établit l'existence d'une barrière hématoencéphalique.

L'étude de la barrière hématoencéphalique constitue une argumentation supplémentaire en faveur de la théorie sécrétoire.

BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE (B.H.E.)

RELATIONS ENTRE SANG ET L.C.R.

Considérons des substances telles que le glucose et l'urée : elles passent très aisément dans le L.C.R. alors qu'au plus grave d'un ictère par rétention, à aucun moment, les pigments biliaires charriés par le sang en quantité importante, ne passent dans le L.C.R.

Ce fait démontre l'existence d'une barrière entre sang et liquide céphalorachidien. WIDAL et SICARD les premiers, en 1897, ont mis en évidence l'existence de cette barrière pour le bleu de méthylène, le chlorure de potassium...

La barrière hématoencéphalique est ce mécanisme physiologique qui détermine quelle substance peut passer du sang vers le parenchyme cérébral et en quelle concentration, assurant ainsi la constante de la composition biologique du L.C.R.

Nous étudierons :

- 1° La physiologie de la B.H.E.
- 2° Les modificateurs de la perméabilité méningée.
- 3° La physiopathologie de la B.H.E.

PHYSIOLOGIE DE LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE

La physiologie comprend l'étude du comportement à l'état normal de la B.H.E. à l'égard :

- a) des constituants normaux du sang ;
- b) des constituants pathologiques du sang ;
- c) des substances étrangères injectées dans la circulation.

a) PERMÉABILITÉ MÉNINGÉE AUX CONSTITUANTS NORMAUX DU SANG :

A l'état normal, « les substances qui entrent dans la composition des humeurs (glucose, phosphate, acide urique, urée) injectées dans le courant circulatoire en quantité suffisante, passent dans le L.C.R. » (RISER).

L'étude de ce passage a montré à RISER que :

— La concentration sanguine doit être suffisante pour qu'il y ait passage.

— Il y a un seuil de passage pour chaque substance.

— Il existe un décalage dans le temps.

Peu de temps après l'injection le taux de la substance est très augmenté dans le sang et peu dans le L.C.R.

Puis le taux continue d'augmenter dans le L.C.R. alors qu'il diminue dans le sang.

Il reste au-dessus de sa valeur normale dans le L.C.R. pendant deux ou trois heures, alors qu'il est déjà revenu à la normale dans le sang.

b) PERMÉABILITÉ MÉNINGÉE AUX CONSTITUANTS PATHOLOGIQUES DU SANG :

Elle est très variable ; c'est ainsi que les corps cétoniques dans le cas d'acidose, les polypeptides dans l'insuffisance rénale, passent très facilement dans le L.C.R.

En revanche l'hémoglobine, les pigments biliaires, ne passent pas.

Le problème des anticorps est intéressant à envisager. Les agglutinines spécifiques ne passent pas, sauf dans certaines maladies (tétanos, typhus, leptospirose), où elles passent en très petites quantités.

ROUX et BORREL, les premiers, ont proposé dans le tétanos l'introduction sous-arachnoïdienne de sérum antitétanique. KHASSIL a proposé avec succès semble-t-il l'introduction intraventriculaire d'antitoxines antitétaniques.

STEBLOV traite l'encéphalite épidémique par introduction sous-occipitale d'antisérum.

Le L.C.R. ne contient pas de complément, ce qui explique que l'on ne puisse y pratiquer la réaction de HECHT.

Il est probable également que la sensibilisatrice du sang est différente de celle du L.C.R., ce qui explique que le B.-W. puisse être positif dans le sang et négatif dans le L.C.R.

c) PERMÉABILITÉ MÉNINGÉE AUX SUBSTANCES ÉTRANGÈRES INJECTÉES
DANS LA CIRCULATION GÉNÉRALE :

Un grand nombre de cristoïdes et de colloïdes injectés dans le torrent circulatoire se heurte à la barrière qui les empêche de passer du sang dans le L.C.R.

Pour KREBS et WITTGENSTEIN, le passage, du sang dans le L.C.R. serait réglé pour les cristoïdes par les charges électriques portées par les ions en accord avec la loi de DONNAN. Seuls les anions, tous les anions, devraient alors passer.

Or, si les anions suivants : brome, fluor, salicylique, sulfo-cyanique, picrique, injectés dans le sang, se retrouvent dans le L.C.R., les anions iodure et ferrocyanure, injectés dans le sang, même à des doses considérables, ne se laissent pas déceler dans le L.C.R. L'orange G, colorant acide, ne passe pas non plus.

En revanche, des cations ou des colorants basiques tels que le bleu de toluidine, passent dans le L.C.R. et colorent fortement la masse nerveuse ; tandis que la safranine, la pyronine et le rouge neutre, laissent le L.C.R. incolore parce qu'ils ne s'y accumulent pas mais colorent la masse nerveuse.

Des colloïdes enfin, tels que le bleu trypan, ne passent pas.

MODIFICATEURS DE LA PERMEABILITE MENINGEE

On a tenté de nombreux essais pour rendre possible la traversée de substances thérapeutiques injectées dans la circulation générale.

Parmi ces essais nous citerons :

- La pyrétothérapie.
- La diathermie médullaire.
- Les rayons X.

— La ligature de l'urèthre.

-- L'introduction de diverses substances dans le sang, toxine diphthérique, tuberculine.

— L'injection de sérum salé hypertonique intraveineux.

Toutes ces méthodes ne perturbent que faiblement la perméabilité méningée.

La soustraction de L.C.R. (soustraction totale) est préférable.

Dans un travail sur le virus rabique, SPERANSKY évalue l'intérêt de la soustraction maxima de L.C.R. comme moyen de destruction de la B.H.E.

Il inocule du virus rabique par voie intra-cérébrale à un lapin. Sitôt après, il injecte par voie générale du sérum antirabique en même temps qu'ils soustrait le maximum de L.C.R. Le développement de la rage chez l'animal est retardée.

SPERANSKY retient l'intérêt de la soustraction de L.C.R., mais cherche à en renforcer l'efficacité. Il met au point une nouvelle technique : le pompage.

Pompage du L.C.R. : Cette opération consiste à prélever, à réinjecter et prélever de nouveau et ceci plusieurs fois de suite, le L.C.R. de l'animal. Au cours de cette opération, le L.C.R. se trouble, jaunit, puis se teinte de sang.

En poursuivant l'opération, ce n'est pas seulement le liquide sous-arachnoïdien mais aussi le liquide ventriculaire qui se teinte ; la substance cérébrale est le siège d'une hémorragie.

Des lapins inoculés de virus fixe par voie cérébrale et recevant du sérum antirabique par voie veineuse, sont soumis au pompage. Ils survivent à l'inoculation.

C'est la première fois qu'un sérum antirabique démontre son action spécifique in vivo surtout dans un cas où l'animal a été inoculé par voie intra-cérébrale.

Le pompage se révèle comme le meilleur moyen d'accroître la perméabilité de la B.H.E. Ce moyen a été très largement utilisé en thérapeutique par l'école de SPERANSKY.

Le pompage agirait également en effectuant une forme spéciale de « massage du cerveau » (par les variations de pression qu'il entraîne). Il modifierait également la réactivité du système nerveux.

BICKERSTAFF considère que l'*encéphalographie gazeuse* par

voie lombaire agit un peu comme le pompage : elle effectue un massage du cerveau en même temps qu'elle modifie la B.H.E.

Il signale après SCHWAB et VON STORCH l'élévation de la glycorachie après une pneumoencéphalographie.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA BARRIÈRE HEMATO-ENCEPHALIQUE

Nous étudierons d'abord l'influence de différents facteurs qui contribuent à affaiblir la B.H.E. :

- influence des infections et intoxications ;
- influence des modifications humorales ;
- influence des modifications nerveuses.

Nous étudierons ensuite le substrat anatomique de la B.H.E.

I. — Influence des différents facteurs sur la B.H.E.

INFLUENCE DES INFECTIONS :

La perméabilité s'accroît pour les substances qui passent normalement. Celles qui sont retenues habituellement passent à leur tour. On a retrouvé ces modifications dans la paralysie générale, dans la méningite tuberculeuse et surtout dans la méningite cérébrospinale.

Ces modifications de la perméabilité méningée présentent un intérêt de premier plan dans la thérapeutique par les antibiotiques. La question qui se pose est : doit-on introduire l'antibiotique par voie rachidienne et dans quel cas ?

Sulfamides : Leur diffusion dans le L.C.R. est bonne. Le rapport concentration L.C.R. sur concentration sang est de 80 % pour la sulfanilamide, de 70 % pour la sulfapyridine, 60 % pour la sulfadiazine, mais seulement de 30 % pour le sulfathiazole.

Cependant, il existe toujours un certain retard dans l'établissement d'une sulfamidorachie élevée, ce qui doit conduire dans les cas d'urgence à injecter le sulfamide directement par voie intrarachidienne pour obtenir rapidement une concentration active.

Pénicilline : La pénicilline injectée par voie générale ne traverse pas du tout des méninges normales, elle traverse à peine des méninges enflammées (FLEMING, FLOREY).

Injectée par voie rachidienne, la pénicilline atteint une concentration importante quand les méninges sont normales. Quand les méninges sont atteintes, la perméabilité dans le sens L.C.R. vers le sang est considérablement accrue.

Le tableau suivant résume les données de RAMMELKAMP et KEEFER qui injectent 10.000 unités de pénicilline par voie intrarachidienne à des sujets sains et à des méningitiques et dosent à différents moments la pénicilline dans le L.C.R.

	Sain	Méningitique
6 heures	2,5 u/cm ³	0,625 u/cm ³
17 heures		0,08 u/cm ³
30 heures	0,08 u/cm ³	
Excrétion urinaire	10 %	78 %

Streptomycine : A l'état normal, la streptomycine injectée par voie générale ne passe pas dans le L.C.R. Mais l'inflammation des méninges facilite considérablement le passage de la streptomycine dans le L.C.R.

On peut faire de la présence de streptomycine dans le L.C.R. un test de diagnostic de méningite.

INFLUENCE DES INTOXICATIONS :

L. STERN a vu que l'empoisonnement par l'oxyde de carbone, l'acide cyanhydrique et l'hydrogène sulfuré produit un affaiblissement de la B.H.E. vis-à-vis des colloïdes (bleu trypan) sans altérer la résistance à l'égard des cristalloïdes. Nous verrons que L. STERN rapporte le passage des colloïdes à l'altération des éléments vasculaires.

INFLUENCE DES MODIFICATIONS HUMORALES :

Rôle du pH : quel que soit son sens, la variation de pH entraîne un affaiblissement de la barrière. L'abaissement de pH retentit davantage sur la B.H.E.

Il semble que ce soit surtout par ce mécanisme qu'agit l'asphyxie.

Rôle de la pression osmotique : Les variations de la pression osmotique altèrent la B.H.E. Nous avons vu l'utilisation des solutions salées hypertoniques dans ce but.

INFLUENCE DES MODIFICATIONS HUMORALES DU CHOC EXPÉRIMENTAL :

Le choc expérimental modifie d'une manière importante la B.H.E. en même temps qu'il perturbe le rapport K/Ca dans le L.C.R. qui tombe à 1.

D'où une tentative thérapeutique du choc : L. STERN stimule les centres nerveux par injection sous-occipitale d'une solution de phosphate acide de potassium.

INFLUENCE DES MODIFICATIONS HUMORALES DANS L'INSOMNIE :

L. STERN et ses collaborateurs empêchent des chiens de dormir pendant deux semaines. Ils constatent une augmentation de la perméabilité méningée.

INFLUENCE DES ALTÉRATIONS ENDOCRINIENNES :

L. STERN a démontré que toutes les altérations endocriniennes retentissent sur la B.H.E. Les expériences qui suivent prouvent les modifications de la B.H.E. successivement pour :

- Hypophysectomie.
- Castration.
- Thyroïdectomie.
- Parathyroïdectomie.

— *Effet de l'hypophysectomie :* L. STERN utilise des chiens de trois à cinq mois. Elle effectue une large trépanation puis sur trois lots différents :

- hypophysectomie totale ;
- section de la tige pituitaire ;
- ablation du lobe antérieur.

Dans les trois cas, on assiste à un affaiblissement plus ou moins considérable de la B.H.E. à l'égard des cristalloïdes.

Peut-être l'ablation de la seule anté-hypophyse affaiblit-elle moins la B.H.E. que l'hypophysectomie totale.

Diverses interventions chirurgicales portant sur les mêmes régions ont été sans influencer la perméabilité méningée.

La greffe de l'hypophyse a entraîné une augmentation de la résistance au passage des cristalloïdes.

— *Effet de la castration* : Le bleu trypan injecté dans la veine auriculaire d'un lapin castré, passe dans le L.C.R. entraînant parfois des manifestations nerveuses intenses.

Ce passage est tardif ; il ne se fait que cinq jours à six semaines après la castration.

— *Effet de la thyroïdectomie* : Chez des chats et des lapins, L. STERN trouve que la thyroïdectomie altère la B.H.E.

Ainsi, des colloïdes injectés dans le sang se laissent déceler dans le L.C.R. alors que les cristalloïdes ne passent pas.

Ici aussi l'atteinte de la B.H.E. est tardive. Le bleu trypan injecté dans la veine ne se laisse bien déceler dans le L.C.R. qu'au bout du dixième jour. A aucun moment les cristalloïdes ne passent.

Ces différentes altérations endocriniennes provoquent une modification dissociée de la B.H.E.

L'hypophysectomie permet le passage des seuls cristalloïdes. La castration et la thyroïdectomie permettent le passage des seuls colloïdes.

— *Effet de la thyroparathyroïdectomie* : Dans une série d'expériences portant sur des chats, L. STERN cherche ce que devient la B.H.E. après thyroparathyroïdectomie.

Très tôt après l'opération (seulement deux jours après), la B.H.E. s'est montrée altérée à l'égard des colloïdes et des cristalloïdes.

L'ablation des parathyroïdes isolée donne les mêmes résultats. Dans 100 % des cas, le bleu trypan et le ferrocyanure ont traversé la B.H.E.

Ici, la B.H.E. est altérée globalement pour les colloïdes et les cristalloïdes. Cette altération est précoce.

A propos du rôle de la B.H.E., dans la tétanie parathyroïdienne, STERN et GAUTIER pensent que :

« Les manifestations d'ordre nerveux sont liées à la pénétration dans les centres nerveux de substances anormales, c'est-à-dire qui ne traversent habituellement par la B.H.E. ».

INFLUENCE DES MODIFICATIONS NERVEUSES :

STERN et ses collaborateurs étudient *l'influence des modificateurs du système nerveux végétatif* sur la perméabilité méningée.

Ils arrivent aux résultats suivants :

— L'extirpation des ganglions sympathiques ou l'utilisation d'ergotamine n'influencent pas la résistance normale de la B.H.E.

— Des doses d'adrénaline de l'ordre de 0,0002 g./Kg. altèrent la B.H.E. pour le ferrocyanure et l'iodure. L'adrénaline agit-elle directement sur le substrat anatomique de la filtration ou bien par l'intermédiaire du sympathique ?

— L'essai de paralyser le parasympathique par le chlorhydrate d'atropine intraveineux (0,02 g./Kg. en même temps qu'il diminue la sécrétion du L.C.R. affaiblit la B.H.E. à l'égard des colloïdes seuls.

— L'utilisation d'un parasympathomimétique tel que la pilocarpine injectée à des doses de 0,0007 g./Kg. accroît la sécrétion du L.C.R. sans altérer la B.H.E.

Donc seules, l'adrénaline pour les cristalloïdes, l'atropine pour les colloïdes, altèrent la B.H.E.

INFLUENCE DE LA MATURATION DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL SUR LE FONCTIONNEMENT DE LA B.H.E. :

L. STERN et PEYROT démontrent qu'il existe un rapport étroit entre la maturation du système nerveux central et le fonctionnement de l'organe protecteur des centres nerveux : la B.H.E.

Chez les animaux tels que le cobaye, qui naissent avec un

développement achevé de leur système nerveux, leur barrière s'oppose au passage des cristalloïdes tout comme celle de l'animal adulte.

Chez les animaux qui naissent dans un état de maturation incomplète, l'activité de la barrière à la naissance est insuffisante à protéger le système nerveux central contre le passage des cristalloïdes. Ce dernier cas est celui du lapin, du chat, du chien, de la souris et de l'homme.

Il est intéressant de remarquer chez le chat qu'il y a coïncidence entre l'ouverture des yeux et le fonctionnement efficace de la B.H.E.

Ces différentes recherches sur la B.H.E. des nouveaux-nés ont été faites au moyen des cristalloïdes, la B.H.E. fonctionnant de la même façon chez le nouveau-né et l'adulte à l'égard des colloïdes.

REMARQUES SUR L'ÉTUDE DE LA B.H.E.

Dans les expériences que nous avons rapportées, le critère du fonctionnement normal de la B.H.E. est la non-pénétration de substances étrangères colloïdes et cristalloïdes.

Cette étude montre déjà que la sélectivité qui caractérise le fonctionnement normal de la barrière, se manifeste aussi en cas d'altération mais avec un caractère différent.

Peut-être une étude quantitative de la B.H.E. basée sur un examen chimique comparatif du sang et du plasma, permettrait-elle de saisir des altérations plus fines de la B.H.E.

On peut ainsi établir des coefficients de perméabilité de la B.H.E. pour chacun des constituants communs au sang et au L.C.R.

Cette étude, à la fois qualitative et quantitative de la B.H.E., permettra de mieux en apprécier le fonctionnement, c'est-à-dire :

- sa capacité protectrice des centres nerveux ;
- son pouvoir régulateur de la composition du L.C.R.

Dans un travail personnel sur la calcirachie dans la tétanie, nous avons essayé de tenir compte de ces indications de L. STERN.

II. — Etude du substrat anatomique de la B.H.E.

L'utilisation des différents facteurs que nous avons vus précédemment a permis des altérations dissociées de la B.H.E. L. STERN a pu, de cette manière, rechercher les éléments anatomiques en jeu dans la perméabilité aux colloïdes et dans la perméabilité aux cristalloïdes.

— Recherche des éléments en jeu dans la perméabilité aux colloïdes :

La perméabilité aux colloïdes est étudiée au moyen de bleu trypan sur des animaux adultes intoxiqués à l'oxyde de carbone.

Les granulations bleues emplissent toutes les cellules du stroma des plexus choroïdes et se retrouvent aussi dans les cellules épithéliales. Mais elles sont surtout décelées dans :

- les parois vasculaires ;
- les espaces périvasculaires et les prolongements protoplasmiques des cellules névrogliques.

Le passage des colloïdes se produit donc grâce à une altération des parois vasculaires.

— Recherche des éléments en jeu dans la perméabilité aux cristalloïdes :

L. STERN utilise des animaux nouveaux-nés qu'elle injecte de ferrocyanure de sodium.

L'étude microscopique lui permet de déceler la présence de grains de bleu de Prusse :

- dans les cellules épithéliales des plexus choroïdes fortement vacuolisées dans la partie dirigée vers le ventricule ;
- dans les cellules épendymaires ;
- dans les cellules de la toile choroïdienne ;
- dans les cellules névrogliques au voisinage des ventricules. La pie-mère est fortement colorée sur toute son étendue.

Pour L. STERN, le passage des cristalloïdes est lié à une altération des cellules épithéliales des plexus choroïdes de l'épendyme et de la toile.

D'autres auteurs considèrent que la perméabilité aux cristalloïdes est liée à l'endothélium capillaire sur toute la hauteur des méninges.

Les expériences de RISER et MÉRIEL démontrent pour le glucose l'existence d'une perméabilité extraplexuelle.

— Chez un chien endormi au somnifène, RISER et MÉRIEL s'assurent par une injection de P.S.P. intraventriculaire qu'il n'y a pas de circulation de L.C.R. Ils injectent du glucose intra-veineux.

Ils trouvent un enrichissement en sucre équivalent du liquide lombaire et du liquide ventriculaire.

Ils rapportent cette perméabilité à l'endothélium des capillaires.

ROLE DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

On reconnaît généralement au L.C.R. un rôle mécanique : rôle de protection des centres nerveux contre les à-coups de la circulation, de la respiration et des mouvements ; il n'entre pas dans nos vues d'étudier ici cet aspect de la question.

On tend à considérer de plus en plus que, à côté de son rôle mécanique, le L.C.R. joue un rôle biologique.

Nous verrons les rapports entre le parenchyme nerveux et le L.C.R. et nous envisagerons les deux ordres d'arguments en faveur d'un rôle trophique du L.C.R. :

— arguments tirés de la composition et de la circulation du L.C.R. ;

— arguments tirés de la perfusion endocavitaire cérébrale.

RAPPORTS ENTRE LE PARENCHYME NERVEUX ET LE L.C.R.

Il existe une chaîne d'inter-réactions entre le parenchyme nerveux et le L.C.R. C'est artificiellement que nous isolerons les relations :

— dans le sens parenchyme nerveux-L.C.R. ;

— dans le sens L.C.R.-parenchyme nerveux.

SENS PARENCHYME NERVEUX-L.C.R. :

On retrouve dans le L.C.R. :

— des produits de désintégration cellulaire en provenance du tissu nerveux. Normalement le nombre de cellules par mm^3 est de l'ordre de 3 à 5.

Au cours de processus pathologiques, le nombre de cellules croît considérablement ;

— des produits du métabolisme cellulaire nerveux comme CO_2 et la choline qui passent dans le L.C.R. et sont entraînés dans les espaces périvasculaires.

SENS L.C.R.-PARENCHYME NERVEUX :

La preuve du rôle trophique du L.C.R. est difficile à établir. Un certain nombre d'arguments sont en faveur de ce rôle.

— *Arguments tirés de la composition et de la circulation du L.C.R. :*

— La circulation transparenchymateuse montre que le L.C.R. entre en contact étroit avec tous les éléments nerveux.

— Par sa composition chimique, pauvre en albumine, riche en sucre, strictement isotonique, le L.C.R. se rapproche beaucoup de celui des espaces lacunaires d'ACHARD interposé entre sang et lymph.

— COLLIN a voulu voir dans l'hydrencéphalocrinie un mode d'action humoral de l'hypophyse sur l'infundibulum du troisième ventricule. On a décelé dans le L.C.R. au niveau du troisième ventricule les principes hypophysaires suivants :

- presseur (CUSHING et GOETSCH, ŒHME) ;
- ocytotique (COW, DIXON, TRENDELENBURG, MEYER, MUIRA, MESTREZAT, VAN CAULAERT) ;
- mélanotrope (TRENDELENBURG, KROGH, MC LEAN) ;
- lissomoteur (CUSHING et GOETSCH) ;
- gonadotrope et thyroostimulant (VAN CAULAERT, ARON et STAHL).

Le L.C.R. apparait comme une voie par laquelle s'établissent des corrélations endocrinoneurologiques.

Des corrélations humorales sont également établies par des enzymes, enzymes neurolytiques (lysant la substance nerveuse in vitro), cholinestérases.

L'apparition d'acroagonines dans le L.C.R. après électrochoc est un autre aspect des modifications humorales retentissant à leur tour sur le système nerveux.

Il est vraisemblable que les corrélations humorales ne sont pas limitées à ce que nous avons dit. L. STERN écrit à ce propos :

« L'activité du système nerveux central s'accompagne de la production de métabolites qui passent dans le L.C.R., pouvant ainsi à leur tour influencer sur l'état fonctionnel et l'activité des différentes parties du système nerveux central et coordonnant de cette manière le fonctionnement de ces diverses parties. Ces substances passant dans la circulation générale peuvent agir directement sur les organes périphériques. Le cerveau prend une part active par ses métabolites à la régulation et à la coordination des fonctions de l'organisme ».

— *Arguments tirés de la perfusion endocavitaire cérébrale :*

— L. STERN et CHVOLES en 1933 ont cherché l'influence des ions, calcium et potassium, injectés par voie intraventriculaire. Cette technique a été améliorée par les travaux de l'école Belge et de ROYER dont les techniques de perfusion sont à peu près identiques : le liquide de perfusion arrive par une aiguille intraventriculaire et ressort par une aiguille sous-occipitale.

Quand le liquide de perfusion a une composition qui est sensiblement celle du L.C.R., on ne note rien, ni au niveau de la respiration, ni au niveau de la circulation. Des variations de composition du liquide de perfusion retentissent d'une manière importante sur les grandes fonctions. En particulier l'ion potassium en excès dans le liquide de perfusion, excite les centres sympathiques produisant une vasoconstriction, une stimulation du cœur et de la respiration ; l'ion calcium excite les centres parasympathiques produisant une inhibition du cœur, de la respiration et entraînant une vasodilatation.

Les différents auteurs considèrent qu'il s'agit d'une action nerveuse directe. Ils remarquent que ces ions ont des actions opposées selon qu'ils sont injectés par voie générale et par voie intraventriculaire.

Ces résultats éclairent sur le rôle joué normalement par la structure ionique du L.C.R.

— Une technique semblable permet à ROYER l'étude de deux sortes de corps.

Les uns à *action centrale* excitants et dépresseurs du sys-

tème nerveux central qui ont par cette voie une action conforme à leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les autres à *action périphérique* modificateurs du système nerveux végétatif ; ils exercent au niveau des centres une action inverse de celle habituellement constatée quand ces corps sont injectés par voie générale.

ROYER considère qu'en temps normal un tel modificateur du système nerveux central (adrénaline, éphédrine, acétylcholine...) exerce une première action au niveau du récepteur périphérique puis, après passage à travers la membrane, l'action inverse se produit : pointe hypertensive fugitive pour les vasodilatateurs, crochet hypotensif passager pour les vasoconstricteurs.

Ces différences d'action selon la voie d'injection sont en parfaite concordance avec les notions d'équilibre homéostasique.

*
**

Le L.C.R. se trouve être la résultante à chaque instant, dans sa composition, des substances apportées par le sang qui traversent la B.H.E. et de la consommation du parenchyme nerveux qui à son tour libère des métabolites dans le L.C.R. Ces métabolites diffusent au travers de la barrière et passent dans la circulation générale, agissant ainsi sur les organes périphériques.

TRAVAIL PERSONNEL

Nous étudierons successivement :

- 1) Le principe.
- 2) Les techniques.
- 3) Le détail de l'expérience.
- 4) Les résultats.
- 5) La discussion.

I. — PRINCIPE

Nous avons voulu étudier :

— Les variations de la calcirachie dans la tétanie parathyroéoprive avant et après traitement.

— L'altération de la barrière hématoencéphalique et l'influence du traitement sur cette altération.

— Les modifications du comportement dans la tétanie avant et après traitement.

II. — TECHNIQUES

Anesthésie : Le chien est anesthésié par injection dans la veine saphène d'une solution de chloralose à la dose de 0,10 g. par kg. de poids. La quantité de chloralose est projetée dans 100 à 150 cm³ d'une solution de chlorure de sodium à 9 p. 1.000 préalablement portée à ébullition, dès qu'elle a cessé de bouillir.

On agite, on filtre sur coton pour éliminer les parachloraloses insolubles.

L'animal muselé est étendu à plat ventre attaché au moyen de lacets serrés aux pattes et fixés sous tension dans les ouvertures creusées en bordure de la table d'opération.

La veine saphène externe est repérée. Après incision des téguments, elle est isolée de sa gaine et liée au fil de lin du côté périphérique. On pratique dans la veine une ouverture en bec de flûte par où on introduit une canule spéciale munie de son mandrin. On lie au delà de son bout olivaire un nœud de fil de lin préparé à l'avance. L'injection est poussée à 37° environ.

INTERVENTION SUR LES PARATHYROÏDES :

Chien chloralose sur le dos, les pattes antérieures fixées à la table de JOLYET. On peut placer un billot sous la nuque. La face antérieure du cou est rasée avec soin.

L'incision de la peau est pratiquée sur la ligne médiane de 3 cm. au-dessus à 3 cm. au-dessous du cartilage cricoïde, saillie cartilagineuse située au-dessous du larynx (GAUTRELET).

A ce niveau la trachée est recouverte par les muscles infra-thyroïdiens en dedans, les sterno-mastoïdiens en dehors. On les récline tous les deux à l'extérieur.

Les thyroïdes :

De forme ellipsoïde, rouge foncé, elles apparaissent appliquées contre la trachée dans une enveloppe apônévrotique. A l'aide d'une pince on isole les glandes des organes voisins : trachée en dedans, paquet vaculo-nerveux du cou en arrière. On évite de léser le nerf récurrent qui passe derrière les glandes.

Les parathyroïdes :

Elles sont au nombre de deux pour chaque glande thyroïde : l'une externe, l'autre interne.

La *parathyroïde externe* est habituellement située sur le tiers supérieur du corps thyroïde, parfois près de son pôle supérieur, superficiellement enchatonnée mais en dehors de la cap-

sule thyroïdienne ; enveloppée d'une capsule propre, elle saille comme un grain de riz grisâtre sur le fond rouge de la thyroïde.

La *parathyroïde interne* est située vers le milieu du corps thyroïde sous la capsule thyroïdienne mais assez superficiellement ; elle est enveloppée d'une capsule propre qui peut ne pas être nette si elle est franchement intrathyroïdienne. Les parathyroïdes internes ont paru à ALQUIER accolées à l'artère thyroïdienne supérieure (leur irrigation commune avec celle des parathyroïdes externes est fournie par l'artère thyroïdienne inférieure). Le trajet de l'artère supérieure est oblique, en bas, en dedans, et un peu en arrière par rapport à l'axe de l'organe.

Si ces dispositions sont les plus fréquentes, elles ne sont pas les seules et ALQUIER a pu schématiser ainsi :

Les variations des parathyroïdes : abaissement d'une parathyroïde qui se trouve alors au niveau du pôle inférieur de la thyroïde ;

— les deux parathyroïdes sont intrathyroïdiennes avec anomalie de position ;

— dédoublement des parathyroïdes ; on a plusieurs glandes supplémentaires.

Parathyroïdectomie :

La fréquence des hémorragies nous a fait renoncer à l'exérèse chirurgicale des parathyroïdes. Nous avons pensé pratiquer une destruction des parathyroïdes à l'aide d'un appareil à diathermocoagulation.

Quand les parathyroïdes sont accessibles, nous les brûlons au moyen de l'anse de l'appareil. Nous recousons le chien et nous suivons les calcémies et les manifestations cliniques de tétanie. Quelquefois, nous avons été amenés à réintervenir, la calcémie n'étant pas tombée assez bas.

Thyroparathyroïdectomie :

On ligature les pédicules supérieurs et inférieurs et on extirpe la glande entre les deux ligatures.

Fréquemment, nous avons couplé les deux techniques cautérisant les parathyroïdes d'un côté, extirpant globalement parathyroïdes et thyroïde de l'autre.

Le critère de réussite a été le syndrome parathyréoprive que tous nos chiens ont présenté.

Il nous a été difficile de les maintenir en vie par la seule administration de calcium.

Prélèvement de sang et de L.C.R. :

Le matériel de verre servant aux prélèvements est préalablement lavé au mélange sulfochromique et rincé à l'eau bidistillée.

Le sang est prélevé par ponction veineuse et quelquefois par ponction de l'artère ou de la veine fémorale. On en prélève entre 6 et 10 cm³.

Le L.C.R. est prélevé par ponction sous-occipitale.

— Le chien endormi au chloralose est tondusur quatre travers de doigt en arrière de la protubérance occipitale externe. Il est amené au bord de la table, la tête pendante est soutenue par un aide.

Une aiguille à ponction lombaire, aussi fine que possible, est enfoncée sur la ligne médiane à un ou deux travers de doigt en arrière de la protubérance, oblique en bas et en arrière (l'angle avec la colonne vertébrale est de 45°).

— En général, la traversée de la membrane atloïdo-occipitale donne une impression de résistance qui cède en même temps que l'animal a un sursaut. On enlève alors le mandrin, le liquide vient en gouttes espacées.

Dosage de calcium (a) :

Le dosage du calcium est fait sur 2 cm³ de L.C.R. On n'a pas tenu compte des échantillons de L.C.R. trop nettement souillés de sang. Quand l'échantillon est à peine teinté de sang, les dosages nous ont montré que l'erreur est très faible et que l'on peut tenir compte de ces résultats.

La méthode de dosage est celle de KRAMER et TISDAL, modifiée par CLARK et COLLIP : précipitation du calcium par l'oxalate et titration par le permanganate N/200 sans calcination.

On peut considérer que les résultats sont donnés à 2 % près.

(a) Le Docteur Pierre BARBIER, chef de laboratoire du Professeur Justin BESANÇON, a bien voulu assumer la responsabilité des dosages. Nous l'en remercions bien vivement.

Les chiffres que nous donnons sont exprimés suivant les habitudes de la clinique française en mg. p. 1.000 cm³.

Epreuve au ferrocyanure (L. STERN) :

L'épreuve a été faite en injectant 0,5 g. de ferrocyanure de sodium par kg. de poids en solution dans 50 à 60 cm³ de sérum physiologique. L'injection est faite par voie intraveineuse.

30 minutes après, nous avons recueilli un échantillon de L.C.R. sur lequel nous avons effectué la réaction suivante : 0,10 cm³ de L.C.R. additionnés d'une goutte de chlorure ferrique en milieu chlorhydrique, donnent une coloration bleu quand il y a passage ; la coloration est due au bleu de Prusse. Nous avons étalonné une gamme colorimétrique, la teneur en ferrocyanure a été déterminée par la méthode de la fourchette.

Epreuve à l'iode marqué :

Elle a été réalisée avec l'aide précieuse du Docteur TUBIANA. Nous avons injecté une millicurie d'iode 131 sous forme d'iodure de sodium, sans entraîneur.

Les échantillons de sang hépariné et de L.C.R. sont prélevés au même moment. Le plasma et le L.C.R. sont séchés. Le nombre de coups-minute des échantillons est évalué au compteur de GEIGER-MULLER.

III. — DETAIL DES EXPERIENCES

EXPÉRIENCE PRÉALABLE :

Dans une expérience préalable, nous avons étudié la calcirachie normale de quatre chiens. Nous l'avons trouvée de 53 mg., 60 mg., 65 mg., 58 mg.

CHIEN I. — Endormi au chloralose, calcirachie 54 mg. On enlève la thyroïde d'un côté, avec les parathyroïdes et la moitié supérieure de l'apapreil thyroparathyroïdien de l'autre côté.

Dix jours après, la calcirachie est à 45 mg.

Le chien meurt dans une crise de tétanie.

CHIEN II. — Chien de 12 kg. Antérieurement opéré d'une hémithyroparathyroïdectomie.

Épreuve de passage de ferrocyanure : traces.

On achève la thyroparathyroïdectomie. Le chien est traité par des suppositoires de calcium. Le chien meurt deux jours plus tard de tétanie.

L'histologie des parathyroïdes enlevées, les montre normales.

CHIEN III. — Chien de 12 kg. Antérieurement hémiparathyroïdectomisé et implanté de trois pellets de 50 mg. de calciférol sous-cutané.

Épreuve de ferrocyanure : traces de bleu de Prusse.

On achève la thyroparathyroïdectomie et on le désimplante.

Deux jours après, crises de tétanie à répétition.

Reçoit un suppositoire de calcium vitaminé.

Cinq jours après, épreuve au ferrocyanure.

Passage net dosable.

Deux jours après, l'épreuve est refaite, à nouveau positive.

Tentative d'étude de la B.H.E. ; à l'iode marque, mais les ponctions sous-occipitales répétées restent blanches.

L'animal meurt, malgré les traitements.

CHIEN IV. — Caniche mâle. Calcémie 109. Calcirachie 53 mg.

Coefficient de perméabilité $\mu = 0,48$.

L'animal subit une thyroparathyroïdectomie totale, après anesthésie au penthothal.

Reçoit des suppositoires de calcium tous les jours. Meurt en tétanie aiguë, deux jours après.

CHIEN V. — Mâle. Calcémie 110 mg. Calcirachie 58 mg. Coefficient de perméabilité $\mu = 0,53$.

Ce chien endormi au chloralose subit une thyroparathyroïdectomie d'un côté, une parathyroïdectomie chirurgicale de l'autre.

Deux jours après, malgré un traitement calcique intense, l'animal meurt de tétanie aiguë.

CHIEN VI. — Femelle en rut, préalablement hémithyroparathyroïdectomisée. Calcémie 118 mg. Calcirachie 59 mg. Coefficient de perméabilité $\mu = 0,50$.

L'opération est achevée de l'autre côté et l'animal désimplanté.

Calcémie 62 mg. Calcirachie 49 mg. Coefficient de perméabilité au calcium $\mu = 0,59$.

La calcirachie est refaite à deux reprises différentes en crise de tétanie. Elle est de 49 mg. à chaque fois.

L'animal meurt après une ponction sous-occipitale dans une crise de tétanie.

CHIEN VII. — Mâle. Calcémie 118 mg. Calcirachie 62 mg. Coefficient de perméabilité $\mu = 0,52$.

Epreuve à l'iode marqué. L'iode est injecté à la dose de 1 millicurie dans 5 cm³ de solution, au temps 0. Les échantillons de L.C.R. sont recueillis et évalués.

Temps	Echantillons L.C.R.	Coups-minute
3 h.	1	38
6 h.	2	92
8 h.	3	101

Le chien est opéré hémithyroparathyroïdectomie d'un côté, parathyroïdectomie simple de l'autre. On n'enlève d'ailleurs qu'une seule parathyroïde ; il semble qu'on ait eu à faire à une disposition morphologique spéciale.

Le chien est traité.

Quinze jours après, calcémie 71 mg. ; calcirachie 47 mg. ; coefficient de perméabilité $\mu = 0,65$.

Après traitement par des doses importantes de calciférol, la calcirachie monte à 65 mg.

On n'a pas pu évaluer la calcémie.

Quelques jours après, l'animal meurt d'une bronchopneumonie.

CHIEN VIII. — Mâle. 12 kg. Dénutri. Peut-être l'état de dénutrition du chien rend-il compte des valeurs basses trouvées : calcirachie 50 mg.

Epreuve d'iode marqué : au temps 0 on injecte une millicurie d'iode 131 ; au temps 6 H le chien est endormi au chloralose.

Temps	Sang	L.C.R.
7 h.	13.250 — 13.200	169
7 h. 30	13.430 — 13.260	194
8 h.	13.800 — 14.050	219

Puis le chien est thyroparathyroïdectomisé.

Nouvelle épreuve d'iode marqué : il reçoit la même quantité d'iode. Au temps 7 h., il est endormi au chloralose.

Temps	Sang	L.C.R.
7 h. 30	13.850	167
8 h.	12.500	680

Le chien est traité par des doses massives de calciférol.

Calcémie 120 mg. Calcirachie 67 mg. Coefficient de perméabilité $\mu = 0,55$.

L'animal meurt au cours d'une anesthésie au pentothal trop poussée.

CHIEN IX. — Femelle. Calcémie 114 mg. Calcirachie 65 mg. Coefficient de perméabilité $\mu = 0,57$.

Epreuve de passage du ferrocyanure : 0.

Intervention : cautérisation des quatre parathyroïdes, la thyroïde étant intacte.

Le lendemain, calcémie 104 mg. Cinq jours après, calcémie 54 mg.

Epreuve de passage : l'injection de ferrocyanure à l'animal endormi déclenche une crise de tétanie d'une violence inouïe. La crise dure cinq minutes avec laryngospasme et crise oculogyre. Trente-cinq minutes après, tentative de prélever le L.C.R. très hypotendu. Il faut vingt minutes pour recueillir 0,7 cm³ de liquide teinté légèrement.

Présence de ferrocyanure nettement dosable.

Calcirachie sur 0,6 cm³ 65 mg. Calcémie 64 mg.

Le chien meurt sans se réveiller.

Remarques : signalons l'exceptionnelle incoagulabilité de son sang.

On ne peut accorder une très grande importance à une calcirachie faite sur une aussi faible quantité de L.C.R.

Nous retenons l'exceptionnelle sensibilité des animaux parathyroéoprives à toute agression : le ferrocyanure a déclenché une réponse épileptoïde que l'on peut d'ailleurs obtenir par d'autres agents non spécifiques.

CHIEN X. — Mâle. 16 kg. Calcémie 105 mg. Calcirachie 62 mg. Coefficient de perméabilité $\mu = 0,59$.

En fait on peut considérer que le coefficient de perméabilité est au-dessous de cette valeur, car ceux calcémies successives ont donné des chiffres de 117 et de 115 mg.

Intervention : hémithyroparathyroïdectomie d'un côté, tentative de cautériser les deux parathyroïdes de l'autre côté ; cette tentative reste sans résultat. La calcémie baisse d'abord à 94 mg. puis remonte à 95 mg., 96, et dix jours après elle est à 109 mg. avec une calcirachie à 59 mg. Le coefficient de perméabilité baisse à $\mu = 0,54$.

Réintervention : hémithyroparathyroïdectomie restante.

Trois jours après, calcémie 65 mg.

Quatre jours après, calcémie 59 mg. Calcirachie 45 mg. Coefficient de perméabilité $\mu = 0,76$.

L'animal est implanté d'un pellet de 25 mg. de calciférol.

Epreuve au ferrocyanure : faite dix jours après l'intervention : négative.

En même temps, la calcémie est à 87 mg., la calcirachie à 53 mg., le coefficient de perméabilité à $\mu = 0,60$.

Le lendemain, l'animal fait des crises de tétanie, et reçoit des doses massives de calciférol.

Epreuve de la barrière : refaite après quinze jours de traitement : négative.

Calcémie 120 mg. Calcirachie 62 mg. Coefficient de perméabilité $\mu = 0,51$.

CHIEN XI. — Femelle. Calcémie 105 mg. Calcirachie 60 mg. Coefficient de perméabilité $\mu = 0,57$.

Intervention : hémithyroparathyroïdectomie d'un côté ; cautérisation des parathyroïdes de l'autre côté.

Reçoit six suppositoires de calcium par jour.

Meurt dans la nuit du troisième au quatrième jour.

CHIEN XII. — Mâle. Calcémie 105 mg. Calcirachie 53 mg. Coefficient de perméabilité $\mu = 0,50$.

Intervention : thyroparathyroïdectomie bilatérale.

Reçoit des doses massives de calciférol.

Epreuve au ferrocyanure : négative.

Calcémie 75 mg. Calcirachie 59 mg. Coefficient de perméabilité $\mu = 0,78$.

IV. — RESULTATS

1) Les résultats de nos dosages de calcium sont résumés dans un tableau. Ce tableau comporte les valeurs des calcémies, des calcirachies et des coefficients de perméabilité chez le chien normal, chez le chien parathyréoprive et chez le chien traité.

Le tableau est suivi d'un bref commentaire qui dégage les enseignements des expériences.

Nous avons éprouvé la signification des variations de calcirachie avant et après parathyroïdectomie.

2) Nous résumons ensuite nos constatations relatives aux altérations de la barrière hématoencéphalique consécutive à la parathyroïdectomie, avant et après traitement.

3) Les modifications de comportement des chiens parathyroïdectomisés et l'influence du traitement sur leur comportement, sont brièvement résumées.

I. — Résultats : valeur et interprétation des dosages

N° du chien	Chiens normaux			Chiens parathyréoprives			Chiens parathyréoprives traités		
	L.C.R.	Sérum	μ	L.C.R.	Sérum	μ	L.C.R.	Sérum	μ
I	54			45					
IV	53	109	0,48						
V	58	111	0,53						
VI	59	118	0,50	49	82	0,59			
VII	62	118	0,52	47	71	0,65	65		
VIII	50			49			67	120	0,55
IX	65	114	0,57	65 (1)	64	1			
X	62	105	0,59	45	59	0,76	53	87	0,60
XI	60	105	0,57				62	120	0,51
XII	53	105	0,50				59	75	0,78
My	57,6	110	0,52	47	69	0,68	61	100,5	0,61

EPREUVE DE LA SIGNIFICATION DE LA VARIATION DE CALCIRACHIE SUR 5 ÉCHANTILLONS DE L.C.R. APPAREILLÉS

N° du chien	Avant opération	Après opération	Différence
I	54	45	9
VI	59	49	10
VII	62	47	15
VIII	50	49	1
X	62	45	17
My	57	47	10

Calcul du t de STUDENT-FISCHER : $t = \frac{m_d}{\sigma' \sqrt{N}}$ où

$$\begin{cases} m_d = 10 \\ N = 5 \\ \sigma = 6,24 \end{cases} \quad t = 3,57$$

La table du t de STUDENT avec 4° de liberté donne :
 $\Theta = 2,78$ au seuil de $P = .05$

Or $t > 2,78$.

Donc les chiffres de la calcirachie diffèrent significativement avant et après parathyroïdectomie au seuil de $P = .05$

(1) Ce chiffre a été obtenu sur 0,6 cm³ au lieu des 2 cm³ nécessaires. Il convient de faire des réserves sur sa valeur.

Interprétation des résultats du tableau :

La calcirachie du chien normal est de 57,6 mg. en moyenne avec un $\sigma = 5$, soit environ la moitié de la calcémie.

Chez le chien parathyroïdectomisé, la calcirachie est en moyenne à 47 mg. avec un $\sigma = 1,8$, soit environ les 7/10 de la calcémie.

Remarquons que les chiffres de la calcirachie normale sont plus dispersés que les chiffres de la calcirachie des animaux parathyréoprives.

Le coefficient de perméabilité de la barrière au calcium s'accroît de 0,52 à 0,68.

La parathyroïdectomie influence donc la calcirachie de deux façons :

- 1° en abaissant la calcémie de 40 mg. en moyenne ;
- 2° en accroissant la perméabilité de la barrière au calcium.

Ces deux phénomènes ont des actions inverses sur la calcirachie et c'est la résultante que nos dosages étudient. En effet, la baisse de la calcirachie (10 mg. en moyenne) ne représente que le quart de l'abaissement calcémique.

Ces faits apportent des éléments de discussion sur la question du calcium diffusible.

Influence du traitement :

La calcémie revient à la normale. La calcirachie également. Le coefficient de perméabilité se rapproche de 0,50.

Dans un cas, la réparation de la barrière au ferrocyanure a été plus précoce que le retour à la normale du coefficient de perméabilité. Il semble que ce dernier soit un témoin plus sensible des altérations de la B.H.E. en cas de tétanie.

Les chiens ont été traités au moyen de doses massives de calciférol (vitamine D2) administrées soit en ampoules dosées à 15 mg., soit en implants dosés à 25 mg. (1).

Dans un cas où le chien a été désimplanté, nous avons retrouvé la très faible consommation de l'implant, signalée par MM. JUSTIN-BESANÇON, H. P. KLOTZ et GOUDAL. Ils ont gratté

(1) Les implants nous ont été fournis par les Laboratoires ROUSSEL.

un pellet qui semblait avoir épuisé son action et l'ont réimplanté au même animal. Ils ont vu repartir son activité hypercalcémiante.

II. — Résultats de l'étude de la barrière

Nous avons confirmé les expériences de L. STERN en montrant qu'il n'apparaît pas de ferrocyanure de sodium dans le liquide céphalo-rachidien d'*animaux normaux* injectés par voie endoveineuse (chiens II, III, IX).

Au contraire, comme l'avait déjà vu L. STERN, chez le *chien parathyroïdectomisé*, la B.H.E. est altérée et laisse passer le ferrocyanure. Nous avons montré que cette altération est très précoce et que, sous l'influence du traitement hypercalcémiant on assistait à sa réparation totale. Le ferrocyanure injecté par voie veineuse chez un animal, dont l'hypocalcémie a été corrigée par un *traitement calciférolique approprié*, n'est plus retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien. Cette réparation est constante ; nous l'avons vérifiée chez plusieurs animaux et chez l'un d'entre eux plusieurs fois.

Il nous a paru intéressant d'utiliser la méthode des corps marqués pour étudier ces variations de la B.H.E., d'autant que cette méthode échappe aux critiques qui ont été faites à l'épreuve au ferrocyanure qui utilise des doses de ferrocyanure trop fortes, et donc toxiques. Les résultats que nous avons obtenus malheureusement sur un seul chien, confirment ce que nous venons de rapporter : alors qu'une très faible quantité d'I 131 (cent et deux cents coups-minute) passe dans le L.C.R. d'un chien normal, après injection intraveineuse, il en passe quatre fois plus chez un animal parathyroïdectomisé.

Rappelons enfin que la perméabilité sélective au calcium est également perturbée après parathyroïdectomie, comme nous l'avons dit dans le paragraphe précédent.

III. — Remarques sur le comportement des chiens

La parathyroïdectomie a profondément modifié le comportement de nos chiens.

Nous avons opéré 12 chiens, mâles et femelles de races diverses. Certains d'entre eux ont été opérés en deux temps.

Dès le lendemain de l'opération, les crises de tétanie apparaissent. En l'absence de tout traitement, elles aboutissent à la mort au bout du deuxième jour.

Si l'on maintient l'animal en vie au moyen de fortes doses de calcium et d'un minimum de calciférol, on est frappé par la très grande anxiété que ces chiens manifestent. Ils se blotissent dans le coin le plus reculé du chenil, recherchant l'obscurité ; le moindre bruit insolite déclenche des manifestations d'anxiété pouvant aller jusqu'à la crise de tétanie. Ils passent des journées entières dans leur coin, refusent même la nourriture dans certains cas. Il a fallu nourrir certains d'entre eux particulièrement affectés de lait enrichi en calcium, qu'on leur versait dans la gueule au moyen d'un canard.

Malgré le petit traitement qu'ils recevaient pour les maintenir en vie, les crises de tétanie se multipliaient, les animaux perdaient leurs poils. Pour éviter la mort dans une crise de tétanie aiguë, le traitement doit être intensif.

Le traitement modifie radicalement le comportement des chiens. Le retour à la normale est d'autant plus rapide que les doses de calciférol sont plus massives et corrigent le déséquilibre humoral.

V. — DISCUSSION

Nous étudierons :

- 1) La signification de la calcirachie et de ses variations.
- 2) Le rôle des altérations de la barrière hématoencéphalique dans la tétanie.
- 3) La signification des altérations du comportement après parathyroïdectomie.

Nous verrons enfin l'intérêt de ces notions dans l'étude du mécanisme des manifestations tétaniques.

I. — Signification de la calcirachie et de ses variations

Nous discuterons ici deux questions :

A) Le calcium du L.C.R. représente-t-il le calcium diffusible du sérum ?

B) Le rôle de l'hypocalcirachie dans le mécanisme des manifestations nerveuses de la tétanie.

A) LE CALCIUM DU L.C.R. REPRÉSENTE-T-IL LE CALCIUM DIFFUSIBLE DU SÉRUM ?

Sur cette question les avis sont partagés.

Des auteurs comme CAMERON et MOORHOUSE considéraient dans leurs premières publications que le calcium du L.C.R. représente bien le calcium diffusible du sang. LAFONTAINE, dosant parallèlement le calcium diffusible du sérum par la méthode de MORITZ et la calcirachie, trouve chez l'homme des chiffres qui ne diffèrent entre eux que de 8 %.

Mais les divergences entre les taux de calcirachie d'une part, de calcium diffusible de l'autre, sont encore plus marquées dans les cas suivants :

a) Dans une première série de cas, la calcirachie est voisine de la normale, alors que le calcium diffusible du sérum est :

- élevé : ostéite fibreuse, myélome multiple ;
- faible : néphrites, kala azar, eczéma.

b) Dans une deuxième série de cas rapportés par LAFONTAINE, la calcirachie est élevée alors que la calcémie est normale. Ce sont essentiellement les maladies nerveuses à évolution aiguë :

- méningite tuberculeuse ;
- contusion cérébrale ;
- hémorragie cérébrale ;
- hydrocéphalie.

Ces faits démontrent qu'il est difficile de considérer le calcium rachidien comme étant le calcium diffusible du sérum. CAMERON et MOORHOUSE modifient alors leur position (1).

Ils considèrent que la calcirachie ne représente la fraction diffusible du calcium sérique que si la calcémie des sujets est normale.

Mais l'origine sécrétoire du L.C.R., le mécanisme de la B.H.E. s'inscrivent contre cette position et nous sommes plus près de souscrire à la conception de MORGULIS et de PEERLEY :

« Bien que le L.C.R. puisse être dialysé à partir du plasma, il doit y avoir quelque mécanisme supplémentaire qui gouverne ses variations et qui est indépendant des conditions physico-chimiques d'un équilibre de membrane ordinaire. »

Nous avons vu l'évolution de la calcirachie après parathyroïdectomie, il est intéressant de la confronter avec les variations du calcium diffusible dans la tétanie.

Des méthodes d'ultrafiltration ont montré à PINCUS, KRAMER et PETERSEN que dans la tétanie parathyréoprive, seul le calcium diffusible est bas.

D'autres auteurs, au moyen de la technique de MORITZ, trouvent chez le chien en tétanie, une baisse des fractions diffusibles et non diffusibles. C'est VON MEYSENBURG, MAC CANN et MORITZ.

D'autres encore, dont GARRAHAN et THOMAS, considèrent que la baisse calcémique porte surtout sur la fraction non diffusible.

Ces données nous paraissent encore insuffisantes pour conclure. Des méthodes de dosages plus accessibles permettront un fractionnement plus précis du calcium sérique, une étude serrée de la séméiologie des différentes fractions et une comparaison de celles-ci au taux de la calcirachie.

B) RÔLE DE L'HYPOCALCIRACHIE DANS LE MÉCANISME DES MANIFESTATIONS NERVEUSES DE LA TÉTANIE :

On peut se demander si l'hypocalcirachie ne joue pas un rôle dans le mécanisme des manifestations nerveuses de la tétanie.

(1) Chez une femme atteinte de tétanie parathyréoprive que nous avons étudiée avec le Docteur KLORZ dans le service du Professeur Justin BESANÇON, la calcémie totale était de 49 mg. p. 1.000 et la calcirachie de 43 mg. p. 1.000. Il nous paraît peu probable que le calcium non diffusible puisse être seulement de 6 mg. p. 1.000 chez cette malade.

De nombreux auteurs de l'école Belge surtout, BEKAERT, VERSTRAETEN, LEUSEN, ont montré l'influence des perfusions endocavitaires cérébrales au moyen de solutions pauvres en calcium.

Une telle solution stimule la respiration et augmente la consommation d'oxygène. Ces actions ne sont influencées ni par l'énervation surrénalienne bilatérale, ni par la thyroparathyroïdectomie, ni par l'association des deux. Par contre, la curarisation supprime l'augmentation de la consommation d'oxygène.

VERSTRAETEN conclut que le manque de calcium agit directement sur les centres nerveux qui accroissent le métabolisme musculaire d'où résulte l'augmentation d'oxygène. L'excès de potassium agit dans le même sens que le défaut de calcium.

Un défaut de calcium dans le liquide de perfusion, élève la tension artérielle et intensifie les réflexes vasomoteurs. Cette hypertension, repose en partie sur une augmentation du tonus vasomoteur dans le domaine de la circulation périphérique et de la circulation splanchnique.

Un abaissement de calcium dans le liquide de perfusion stimule la motilité gastrique et accroît l'état de contraction des muscles.

Ces expériences physiologiques montrent que la perfusion cérébrale par une solution hypocalcique retentit d'une manière importante sur l'organisme en stimulant le fonctionnement du système nerveux. On peut raisonnablement se demander si, en clinique, l'hypocalcémie ne joue pas un rôle semblable. Mais les résultats expérimentaux ne sont pas directement transposables en clinique ; l'expérimentation physiologique est brève et isole un facteur parmi beaucoup d'autres.

Par ailleurs, si l'hypocalcémie permanente ne peut constituer l'élément déclenchant exclusif des accidents aigus de la tétanie, du moins elle semble contribuer à modifier la réactivité du système nerveux.

II. — Rôle des altérations de la barrière hémato-encéphalique dans la tétanie

Nous avons étudié la perméabilité de la barrière aux seuls cristalloïdes parce que cette altération est spécifique de la parathyroïdectomie dans une thyroparathyroïdectomie. En fait, la parathyroïdectomie altère la B.H.E. à la fois pour les cristalloïdes et pour les colloïdes, permettant ainsi le passage dans le L.C.R. de substances neurotoxiques qui seront au contact des centres nerveux les plus fragiles et les plus hiérarchisés.

Pour L. STERN et GAUTIER, les manifestations d'ordre nerveux sont liées à la pénétration dans les centres nerveux de substances anormales, c'est-à-dire qui ne traversent habituellement pas la B.H.E.

Les injections intraventriculaires ont permis à L. STERN et GAUTIER de décrire le syndrome ventriculaire lié à l'injection des sels organiques, de produits biologiques : sels biliaries, ou extraits glandulaires : de rate, de foie, de testicule, d'ovaire.

Ce tableau comporte les signes suivants :

Frémissements généralisés, agitation, cris, bave, fureur, affolement, mouvements de saut, tremblements, puis raideur, opisthotonos, crises tonico-cloniques, parfois protrusion des globes oculaires, avec troubles pupillaires, nystagmus et abolition des réflexes cornéens, enfin phénomènes paraplégiques ou affaiblissement musculaire, épuisement, chute thermique et mort par œdème aigu pulmonaire.

Ce tableau évoque, par certains aspects, celui de la crise tétanique et on peut raisonnablement se demander la part de l'altération de la barrière, dans l'origine des accidents nerveux de la tétanie.

III. — Signification des altérations du comportement après parathyroïdectomie expérimentale

Nous avons vu les altérations du comportement des chiens.

Nous les rapprochons des altérations du comportement des

spasmophiles étudiées à l'étranger essentiellement par FRANKL-HOCHWART, en France par DECOURT, JUSTIN-BESANÇON, H. P. KLOTZ et BORENSTEIN. Ces deux derniers auteurs ont en outre mis en évidence les altérations du tracé électroencéphalographique.

JUSTIN-BESANÇON et H. P. KLOTZ dans leur rapport au premier Congrès International de Médecine Interne, voient dans l'anxiété l'élément essentiel du fond mental habituel du spasmophile. DECOURT a décrit des équivalents anxieux de la crise tétanique.

Dans certains cas, les crises prennent une allure franchement névropathique sur des terrains prédisposés. On a même décrit des psychoses.

Ces tableaux cliniques sont très proches de ceux que nous avons constatés chez nos chiens.

Une étude expérimentale précise, réflexologique, des effets de la parathyroïdectomie partielle sur l'activité nerveuse supérieure, a été faite par O. ZEWALD.

ZEWALD assiste chez l'animal à une diminution de l'intensité de la fonction réflexe conditionnée (fonction de contact du cortex).

Puis survient un trouble de l'équilibre habituel entre excitation et inhibition avec prédominance de l'inhibition.

Enfin, rapidement, les réflexes conditionnés ne peuvent plus se faire jour et la mort survient en huit à dix jours.

Plus généralement, l'influence des glandes endocrines sur l'activité nerveuse supérieure, a été bien étudiée par l'école de PAVLOV, essentiellement par PETROVA.

L'influence de la castration, par exemple, a été mise en évidence par ces auteurs : elle agit en affaiblissant l'inhibition, la névrose expérimentale ainsi créée évolue différemment selon que l'animal appartient à un type équilibré, à un type excitable ou à un type inhibé.

L'action des glandes endocrines sur l'activité nerveuse supérieure, s'explique par les modifications du milieu intérieur que provoquent les altérations endocriniennes.

Pour PAVLOV : « Le cortex est formé d'une masse de points « différemment excités et inhibés, en rapport avec le milieu « extérieur (organe des sens) ou avec le milieu intérieur « (humoral), il prend la forme d'une mosaïque gran-

« diose, d'une alternance de points de différentes qualités, pré-sentant différents états d'excitation et d'inhibition. »

Dans l'état de veille, les processus d'excitation et d'inhibition sont en constante variation autour d'un équilibre.

Si l'on supprime les excitations externes, l'inhibition prédomine sur l'excitation dans le cortex : des chiens, dont on détruit toutes les voies périphériques des récepteurs externes (auditif, visuel, olfactif), dorment plus de 23 heures (PAVLOV et SPERANSKY).

Le milieu intérieur, comme le milieu extérieur, envoie des stimuli au cortex. Des recherches de l'école de PAVLOV ont permis de décrire des appareils nerveux spéciaux, véritables organes des sens pour le milieu intérieur qui fonctionnent comme récepteurs et analyseurs et permettent de réaliser la liaison entre le cortex et le milieu intérieur dans son ensemble (БЫКОВ).

Les altérations du milieu intérieur retentissent sur le cortex par ces voies.

Cette conception permet de comprendre l'influence des altérations endocriniennes sur l'activité nerveuse supérieure et plus particulièrement, dans le cas qui nous occupe, celle de la parathyroïdectomie.

Intérêt de ces notions dans l'étude du mécanisme des manifestations tétaniques

L'hypocalcémie d'une part, le franchissement de la barrière par différentes substances neurotoxiques qui passent dans le L.C.R. d'autre part, font que, dans la tétanie parathyroïdoprive expérimentale, le L.C.R. possède vraisemblablement les propriétés d'un agent irritant à un degré variable en divers points des espaces adventitiels.

Le siège de l'irritation du système nerveux importe assez peu dans le processus qui nous occupe. En effet, quel qu'il soit, il retentit selon SPERANSKY, sur l'ensemble du système nerveux, produisant la mise en activité rythmique et le déclenchement des crises.

En effet, une des propriétés de base du système nerveux est le caractère rythmique de son fonctionnement reproduit par les accès convulsivo-toniques de la tétanie comme de l'épilepsie.

Ces notions expérimentales viennent donc confirmer l'hypothèse formulée par KLOTZ et BORENSTEIN de l'origine centrale des manifestations nerveuses de la tétanie, quelle que soit son étiologie, neurogène ou hypoparathyroïdienne.

Ces auteurs appuient leur hypothèse sur un certain nombre d'arguments :

- alternance des manifestations tétaniques et comitiales ;
- importance et constance des manifestations psychiques ;
- coexistence de manifestations de type diencephalique ;
- anomalies de l'électroencéphalogramme dont l'altération la plus fréquente est une dysrythmie lente et de haut voltage de type thêta, habituellement généralisée à l'ensemble du tracé.

D'autres altérations du tracé peuvent se voir : rythme plat caractérisé par la présence presque unique du rythme bêta. Ailleurs, on peut voir des pointes diphasiques, des pointes ondes ou des dysrythmies complètes.

Il reste encore de nombreuses étapes à franchir avant de réunir tous les chaînons de cette conception physiopathologique de la tétanie.

CONCLUSION

Nous avons voulu apporter une première contribution à l'étude du liquide céphalorachidien dans la tétanie parathyrooprive sur les bases définies par MM. JUSTIN-BESANÇON et H. P. KLOTZ, dans leur rapport présenté au premier Congrès International de Médecine Interne (Paris, 1950). Notre travail a été inspiré par le Docteur H. P. KLOTZ et effectué en collaboration avec lui.

LES FAITS

Notre étude porte essentiellement sur les variations de la calcirachie et sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique à l'égard de différents corps.

Nous grouperons nos constatations en trois chapitres distincts.

a) *Chez le chien normal :*

1. Nous avons trouvé une calcirachie à 57,6 mg. p. 1.000, avec un $\sigma = 5$, soit environ 50 % du calcium sanguin. Ce taux est en accord avec les chiffres de CAMERON et MOORHOUSE.

Pour l'homme, ces taux ont été établis par CANTAROW et LAFONTAINE. Ils sont compris entre 45 et 55 mg. p. 1.000.

Pour CANTAROW et d'autres auteurs, ce taux représenterait le calcium ultrafiltrable du sérum.

2. Nous avons contrôlé que le ferrocyanure de sodium injecté dans la circulation générale, ne se retrouve pas dans le liquide

céphalo-rachidien, conformément aux travaux de L. STERN et ses collaborateurs.

La barrière hématoencéphalique est normalement imperméable au ferrocyanure.

Injecté par voie intraveineuse, l'iode marqué passe à peine dans le L.C.R. En particulier la soustraction de L.C.R. n'augmente que peu le nombre de coups-minute.

b) Chez le chien parathyroïdectomisé :

1. La calcirachie s'est montrée chaque fois et de façon constante significativement abaissée. Elle est de 47 mg. p. 1.000 avec un $\sigma = 1,8$.

L'abaissement de la calcirachie apparaît comme un signe fondamental.

Le calcium est bas dans le L.C.R., mais il est moins bas que ne le comporterait la calcémie si le rapport de l'une à l'autre restait constant.

Nous interprétons ce phénomène comme une modification du coefficient de perméabilité de la B.H.E. relativement au calcium, ce qui est conforme aux constatations rapportées ci-dessous.

Une autre hypothèse peut être soulevée ; on peut admettre que l'abaissement calcémique de l'animal parathyréoprivé porte davantage sur le calcium protidique que sur le calcium ultrafiltrable.

Ces résultats trouveraient une confirmation dans notre travail si l'on accepte la position de CANTAROW pour qui le calcium du L.C.R. représente la fraction diffusible du calcium sérique.

Aucune technique de dosage éprouvée ne nous a permis de vérifier cette interprétation qui semble ne pas tenir compte de la complexité des faits.

2. La barrière hémato-encéphalique se laisse traverser par le ferrocyanure.

Nous avons vérifié ces faits au moyen d'échelles colorimétriques.

Le passage de l'iode radioactif est facilité également. La soustraction de liquide céphalorachidien a donné chez le chien parathyréoprive un échantillon où le nombre de coups-minute a été trouvé égal à quatre fois le nombre correspondant chez le chien normal. Ces faits ont été établis avec l'aide précieuse du Docteur TUBIANA.

3. Nous avons enfin assisté à des modifications de comportement des animaux qui méritent d'être rapportées.

Tel chien, excitable, remuant, démonstratif à son arrivée au chenil, devient, après parathyroïdectomie, un hyperémotif, un anxieux permanent. Il passe des journées caché dans un coin du chenil. Sur ce fond d'anxiété permanente surviennent des crises de tétanie qui accroissent encore cette anxiété. Parfois même on assiste à des crises d'épilepsie avec perte des urines.

c) Chez le chien parathyroïdectomisé et traité par le calciférol et le calcium :

1. On assiste au retour de la calcémie à la normale. La calcirachie redevient également normale. Le coefficient de perméabilité de la barrière au calcium se rapproche de la normale.

2. La membrane hématoencéphalique redevient imperméable au ferrocyanure.

3. Le comportement des chiens s'améliore ; leur anxiété décroît considérablement pour disparaître. Enfin les crises ne se reproduisent plus tant que l'animal est sous l'influence du traitement.

CONCLUSIONS THEORIQUES

Les conclusions que nous croyons pouvoir tirer de ces constatations touchent d'une part à la nature même de la barrière hématoencéphalique et du liquide céphalorachidien, d'autre part au mécanisme et à la pathogénie des accidents nerveux de la tétanie.

1. *Nature de la barrière hémato-encéphalique et du liquide céphalorachidien :*

Deux conceptions s'affrontent :

Les uns pensent que des lois physiques rendent compte de la formation du L.C.R. C'est la conception de l'ultrafiltration qui s'élargit dans le sens d'une ultrafiltration dynamique, le courant sanguin brassant les molécules protéiques au contact de la membrane.

Mais de plus en plus il apparaît impossible d'expliquer la formation du liquide céphalorachidien en ne faisant jouer que les lois physiques de diffusion (loi de **DERRIEN**) ou d'équilibre ionique de part et d'autre d'une membrane (équilibre de **DONNAN**).

D'autres auteurs avec **L. STERN** apportent des arguments positifs démontrant l'origine sécrétoire du liquide céphalorachidien.

— Il existe entre sang et liquide céphalo-rachidien une barrière sélective ; dans son fonctionnement normal, elle empêche le passage d'un certain nombre de substances cristalloïdes et colloïdes de l'un à l'autre.

— Il existe un rapport étroit entre le fonctionnement de cette barrière et la maturation du système nerveux central.

— Cette barrière est altérée par des interventions portant sur les glandes endocrines. Son altération modifie sa sélectivité :

— castration, thyroïdectomie et parathyroïdectomie rendent la barrière perméable aux colloïdes ;

— hypophysectomie et parathyroïdectomie la rendent perméable aux cristalloïdes.

— La recherche des éléments anatomiques en jeu dans la barrière hématoencéphalique a montré à **L. STERN** et ses collaborateurs :

— La spécialisation de l'épithélium des plexus choroïdes dans le triage des cristalloïdes ;

— alors que le triage des colloïdes est le fait de l'endothélium des capillaires.

La perturbation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique semble liée à une altération de structure des éléments anatomiques qui la constituent.

Les faits que nous avons rapportés ci-dessus vérifient la modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux cristoalloïdes sous l'influence de la parathyroïdectomie.

En outre, le changement du coefficient de perméabilité au calcium de la barrière hémato-encéphalique, que nous avons mis en évidence chez l'animal opéré, confirme l'origine sécrétoire du liquide céphalo-rachidien.

Il démontre le rôle protecteur de la barrière à l'égard du système nerveux central. A ce propos, il est permis de souligner que l'abaissement calcirachique n'a pas été proportionnel à l'abaissement calcémique de l'animal opéré et que les modifications du coefficient de perméabilité semblent s'exercer dans le sens du maintien d'une homéostasie du liquide céphalo-rachidien.

2. *Mécanisme et pathogénie des accidents nerveux de la tétanie :*

Il est possible que l'hypocalcémie constatée puisse jouer un rôle dans le déterminisme de certains symptômes.

De nombreuses expériences récentes de l'école belge, ont montré en effet que des perfusions des ventricules cérébraux au moyen de solution pauvre en calcium, déterminent des perturbations neurovégétatives stimulant la respiration, augmentant la consommation d'oxygène, élevant la tension artérielle et accroissant l'état de contraction des muscles.

Plus généralement et par un mécanisme plus large que l'hypocalcémie :

- les modifications de la barrière hémato-encéphalique ;
- les anomalies très rapides du comportement nerveux de l'animal parathyréoprivé, rapprochées des constatations récentes :

- *cliniques* : manifestations anxieuses et comitiales de la tétanie ;

- *expérimentales* :

- anomalies de l'électroencéphalogramme du chien parathyréoprivé (KLOTZ et BORENSTEIN) ;

étude réflexologique de l'activité nerveuse supérieure de l'animal parathyréoprive (ZEWALD), nous amènent à penser que les manifestations de la tétanie parathyréoprive sont de mécanisme central.

On pourrait ainsi entrevoir une unicité de mécanisme entre les tétanies d'origine hypoparathyroïdienne et les tétanies de causes neurologiques.

Vu :

LE DOYEN :

L. BINET

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

Justin BESANÇON.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

Anatomie et physiologie du L.C.R.

- AMBARD et TRAUTMANN. — (*Cpt. R. Soc. Biol.*, 1944, p. 187 et 224).
- ACHARD. — Aperçu de la Physiologie et de la Pathologie du système lacunaire. (Masson, 1924.)
- ALAJOUANINE, THUREL, DURUPT. — Rapport au 1^{er} Congrès international de Biologie Clinique. Nov. 1947.
- BECHT. — Studies on the Cerebrospinal fluid. (*The Am. Journ. of Physio.*, vol. 51, 1920, p. 1.)
- BICKERSTAFF. — (*Lancet*, déc. 1950.)
- BIZE. — L'hydrocéphalie ventriculaire. (*Thèse* Paris, 1931.)
- CALMA et WRIGHT. — (*Journ. Physiol. G.B.*, 1947, 106, p. 80 et 211.)
- CASTAIGNE. — (*Journ. Méd. Franç.*, 1948, n° 11.)
- CATHELIN. — La Circulation du L.C.R. (*Presse Médicale*, 1903, n° 90.)
- CESTAN, RISER, LABORDE. — Le liquide Ventriculaire. Physiologie des Ventricules Cérébraux chez l'homme. (*Annales Médecine*, 1923, tome 13, n° 4, p. 289.)
- CUSHING. — Studies on the cerebrospinal fluid. (*Journ. of Med. Researches*, 1914, vol. 31, p. 1.)
- DANDY. — Where is cerebrospinal fluid absorbed. (*J.A.M.A.*, 1929, 92, n° 24.)
- MESTREZAT. — Le L.C.R. Milieu interne de l'organisme. (*Revue de Neurologie*, janv.-mars 1927.)
- MONAKOW et MOURGUE. — Introduction à l'étude Biologique de la Pathologie Nerveuse et Mentale. (Alcan, 1928.)
- MOTT. — The Oliver Sharpey Lectures on the cerebrospinal fluid. (*Lancet*, 1910, vol. 179.)
- RISER et MERIEL. — Le mécanisme de la Glycorachie. Contribution à l'étude de la Perméabilité méningée. *Presse Médicale*, 1927, 30 nov.)
- RISER. — L.C.R. Physiologie et Exploration du système ventriculo-méningé. (Masson, 1929.)

- PLANQUES. — (*Thèse Médecine, Toulouse, 1930.*)
- ROYER. — (*Thèse de Sciences, Nancy.*)
- SICARD. — Le L.C.R. (Masson, 1902.)
- SPERANSKY. — Basis for the theory of Medicine. (*Int. Publ.*)
- STERN, BELKINA et ZIATOWIEROW. — (*Comptes rendus Soc. Biol.*, 1928-2.)
- STERN, RAPOPORT, KREMLEW. — (*Comptes rendus Soc. Biol.*, 1927, 98, 644.)
- STERN, RAPOPORT. — (*Comptes rendus Soc. Biol. (C.R.S.B.)*, 1928, 98, 1518.)
- STERN, ROSSINE, CHVOLES. — (*C.R.S.B.*, 1933, 114, 674.)
- STERN, ROTHLIN. — (*Archives Suisses Neurol. Psych.*, 1918, 3, 234.)
- STERN. — (*C.R.S.B.*, 1934, 6, 1.)
- (*C.R.S.B.*, 1927, 1, 1124.)
- (*C.R.S.B.*, 1933, 3, 1161.)
- (*Bruxelles Médical*, 1945.)
- WEED. — Cerebro-Spinal fluid. (*Physiological Review*, vol. 2, 1922.)

Travail personnel

- BEKAERT et LEUSEN. — (*Schweiz. Med. Woch.*, 1950, 80, 1236.)
- BOURGUIGNON. — Données nouvelles concernant la Physiol. path. du L.C.R. (*Sem. Hôp. Paris*, n° 20, 14 mars 1951.)
- BYKOV. — Orientation des théories médicales en U.R.S.S. (1951). Centre culturel France-U.R.S.S.
- CAMERON et MOORHOUSE. — The tetany of parathyroid deficiency and the calcium of the blood and C.S.F. (*Journ. of Biol. Chem.*, 1925, p. 687-720.)
- CANTAROW. — Relationship between calcium of C.S.F. and blood serum. (*Arch. of intern. Med.*, 1929, 44, 670.)
- DECOURT et TARDIEU. — Les tétanies neurogènes. (*P.M.* 29 mars 1939.)
- GARRAHAN et THOMAS. — Calcium Fraction in Infantile Spasmophilia. (*Am. Journ. Dis. Children*, 1940, 60, 249, 255.)
- GAUTRELET. — Technique de Physiologie expérimentale.
- BESANÇON (Justin) et KLOTZ (H.-P.). — Etude critique de la notion de spasmophilie chez l'adulte et le grand enfant. Rapp. au 1^{er} Congrès de Méd. Int., Paris, 1950.
- BESANÇON (Justin) et KLOTZ (H.-P.). — Lipothymies et tétanies chroniques. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1947, t. 69, p. 823.)

- BESANÇON (Justin), KLOTZ (H.-P.) et PLUVINAGE. — Les formes comitiales de la tétanie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*)
- BESANÇON (Justin), KLOTZ (H.-P.) et BARBIER. — Action hypercalcémiant des implants de vit. D2 dans l'insuffisance parathyroïdienne. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949.)
- KLOTZ (H.-P.) et BORENSTEIN. — Sur l'origine centrale des manifestations tétaniques. (*Sem. Hôp. Paris*, 30 nov. 1950.)
- KLOTZ (H.-P.) et BLANCHARD. — Les anomalies de l'E.E.G. dans la spasmophilie. (*Annales d'Endocrinologie*, 1948, n° 3.)
- KLOTZ (H.-P.). — Les composantes étiologiques de la spasmophilie de l'adulte.
- KLOTZ (H.-P.) et ELMALEH (H.). — Note préliminaire sur les variations du L.C.R. dans la tétanie expérimentale. (Communication à la Société d'Endocrinologie, 31 mai 1951.)
- LAFONTAINE. — (*Journal Belge de Neurologie et de Psychiatrie*, 1946, 44, pp. 265-270.)
- LAUNOY. — Thyroïde, Parathyroïde, Thymus. (Baillères, 1914.)
- LEUSEN. — (*Bruxelles Médical*, 1950, 30, 2339, 45.)
- ORBELL. — Influence des facteurs extra-corticaux sur le fonctionnement du système nerveux central. (*American Review of Soviet Medicine*, février 1947, pp. 206-211.)
- PAVLOV. — Conditioned Reflexes and Psychiatry. (*International Publishers, New-York.*)
- La Raison (*Cahiers de Psychopathologie Scientifique*, 1951, n° 1.)
- SPERANSKY. — Basis for the Theory of Medicine (*International Publishers.*)
- STERN (L.), BEIKINA, ZIATOWIEROW. — (*Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, 1928, 2.)
- STERN et GAUTIER. — (*Arch. Inter. de Physio.*, 1922, tome 17, 391, 1923, tome 20, 403.)
- TUBIANA. — Les Isotopes Radioactifs en Médecine et en Biologie. (Masson, édit.)
- TURPIN. — Hypoparathyroïdisme. (Traité de Médecine, tome 13, Masson, 1948.)
- VERSTRAETEN. — (*Rev. Belge de Path. et de Méd. Exp.*, 1950, 20 I, 1833.)
- ZONDEK. — Les affections des Glandes Endocrines et leur traitement. (Maloine, 1933.)

TABLE DES MATIERES

PREMIÈRE PARTIE :

Rappel anatomique	1
Hydrodynamique du L.C.R.	9
Etude biochimique du L.C.R.	25
La barrière hémato-encéphalique	33
Rôle du L.C.R.	45

DEUXIÈME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.

I. — Principe	49
II. — Techniques	49
III. — Détail de l'expérimentation	53
IV. — Résultats	57
V. — Discussion	61

CONCLUSION	69
------------------	----

BIBLIOGRAPHIE	75
---------------------	----

